

**Über substituierte
Thiophencarbonsäure-2-ester**

von

Hans Habicht

aus Schlaggenwald bei Karlsbad



Über substituierte
=====

Thiophencarbonsäure-2-ester
=====



Inauguraldissertation

der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

H a n s H a b i c h t

aus Schlaggenwald

Druck: Omnia - Drucke H. Müller KG., Nürnberg - 1958

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissen-
schaftlichen Fakultät der Universität Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: **26.** November 1958

Dekan: Universitätsprofessor Dr. R. Fleischmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Fießelma

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Meiner lieben Mutter

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1955 bis Mai 1958 im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Hans F i e ß e l m a n n , danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit und für die freundliche Unterstützung bei ihrer Durchführung.

Inhaltsverzeichnis
=====

	Seite
<u>Zusammenfassung</u>	1
<u>Theoretischer Teil</u> =====	3
<u>A. Reaktionen der Thioglykolsäureester</u> <u>mit α, β-ungesättigten Aldehyden</u>	6
<u>I. Versuch der Michael-Addition von Thioglykol-</u> <u>säuremethylester an α-Chlorcrotonaldehyd</u>	9
<u>II. Reaktionen an der Aldehydgruppe</u>	11
1) Umsetzungen mit α -Chlorcrotonaldehyd	11
2) Umsetzungen mit α -Bromzimtaldehyd	12
3) Umsetzungen mit Crotonaldehyd	13
4) Umsetzungen mit Zimtaldehyd	14
Tabelle 1: Reaktionsprodukte mit der Aldehydgruppe	15
<u>III. Michael-Addition von Thioglykolsäureestern</u> <u>an α, β-ungesättigte Aldehyde</u>	15
Tabelle 2: Reaktion an der Doppelbindung	17
<u>IV. Michaeladdition von Thioglykolsäureester</u> <u>an α-Chlorcrotonaldehyd und Ringschluß</u> <u>zum 5-Methyl-thiophencarbonsäure-2-ester</u>	18
<u>V. Ringschluß des Michael-Additionsprodukts von</u> <u>Thioglykolsäuremethylester und Crotonaldehyd</u>	20
<u>VI. Ringschluß von Thioglykolsäuremethylester</u> <u>mit α-Bromacrolein bzw. α, β-Dibrom-propion-</u> <u>aldehyd zu Thiophencarbonsäure-2-methylester</u>	22

<u>VII. Michael-Addition von Thioglykolsäuremethylester</u> an α -Bromzimtaldehyd und Ringschluß zum 5-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester	23
<u>Tabelle 3:</u> Vergleich der Thiophenverbindun- gen mit den analogen Benzolverbindungen	26
<u>Tabelle 4:</u> Zusammenstellung der erhaltenen Thiophencarbonsäure-2-ester	27

<u>B. Reaktionen der Thioglykolsäure und</u> <u>ihrer Ester mit β-Keto-aldehyden</u>	28
--	----

<u>I. Umsetzung der β-Keto-aldehyde mit Thio-</u> <u>glykolsäure und ihren Estern</u>	34
1) Reaktionen des Hydroxymethylen-methyl- äthylketons mit Thioglykolsäure und Thioglykolsäuremethylester	37
2) Reaktionen des Hydroxymethylen-diäthyl- ketons mit Thioglykolsäure und Thio- glykolsäuremethylester	39
3) Reaktionen des Hydroxymethylen-cyclo- hexanons mit Thioglykolsäure und deren Etern	40
4) Reaktionen des Hydroxymethylen-propio- phenons mit Thioglykolsäure und Thio- glykolsäuremethylester	42
5) Reaktion des Hydroxymethylen-(p-methyl)- acetophenons mit Thioglykolsäure	44
6) Reaktion des Hydroxymethylen-(p-methoxy)- acetophenons mit Thioglykolsäure	45
<u>II. Umsetzung von β-Keto-aldehyd-acetalen</u> <u>mit Thioglykolsäureestern</u>	46

	Seite
1) Reaktionen des β -Keto-butyraldehyd-dimethylacetals mit Thioglykolsäure, deren Estern und Aniliden	47
<u>Tabelle 5: Aus dem β-Ketobutyraldehyd-dimethylacetal dargestellte Mercaptale</u>	54
2) Reaktion des Isovaleryl-acetaldehyd-dimethylacetals mit Thioglykolsäuremethylester	55
3) Reaktionen des Methoxymethylen-acetophenons mit Thioglykolsäuremethylester und Thioglykolsäure-p-toluidid	55
<u>III. Umsetzungen der Thioglykolsäure und deren Ester mit Äthoxymethylenverbindungen von β-Keto-säureestern und β-Diketonen</u>	59
1) Reaktionen des Äthoxymethylen-acetylacetons mit Thioglykolsäure und ihren Estern	60
2) Reaktionen der Äthoxymethylen-acetessigester mit Thioglykolsäure und -estern	63
3) Reaktionen des Äthoxymethylen-benzoylessigsäureäthylesters mit Thioglykolsäure und Thioglykolsäureestern	65
<u>Tabelle 6: Zusammenstellung der in den Kapiteln I, II und III erhaltenen ungesättigten Thioäther</u>	67
<u>IV. Darstellung von substituierten Thiophencarbonsäure-2-estern aus den erhaltenen Mercaptalen und ungesättigten Thioäthern durch cyclisierende Kondensation</u>	70
1) Darstellung von 3,4-Dimethyl-thiophencarbonsäure-(2) und deren Methylester	72
2) Darstellung von 3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) und deren Methylester	73

	Seite
3) Darstellung von 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-(2) und deren Estern	74
4) Darstellung von 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) und -methylester	76
5) Darstellung von 3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-(2) und -methylester	78
6) Darstellung von 3-(p-Anisyl)-thiophencarbonsäure-(2) und -methylester	79
7) Darstellung von 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-(2) und deren Methylester	80
8) Darstellung von 3-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) und deren Estern	81
9) Darstellung von 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-(2) und deren Methylester	83
10) Darstellung von 4-Acetyl-3-methyl-thiophencarbonsäure-(2) und ihren Estern	84
<u>Tabelle 7</u> : Vergleich der Siedepunkte von ungesättigten Thioäthern und daraus hergestellten Thiophenderivaten	85
11) Ringschluß der aus dem Äthoxymethylen-acetessigsäuremethylester mit Thioglykolsäureestern erhaltenen ungesättigten Thioäther	88
12) Ringschluß der aus dem Äthoxymethylen-benzoylessigester mit Thioglykolsäureestern erhaltenen ungesättigten Thioäther	93
<u>Tabelle 9</u> : Übersicht über die dargestellten 3,4-substituierten Thiophencarbonsäure-2-ester	96
<u>Tabelle 10</u> : Übersicht über die dargestellten 3,4-substituierten Thiophencarbonsäuren-(2)	99

	Seite
<u>V. Darstellung von Thiophenhomologen durch</u> <u>Decarboxylierung der 3,4-substituierten</u> <u>Thiophencarbonsäuren-(2)</u>	101
<u>Tabelle 11</u> : Übersicht über die darge- stellten 3,4-substituierten Thiophene	102
<u>Tabelle 12</u> : Farbreaktion der Thiophene	105
Tabelle 13 : Zusammenfassung der erhaltenen 4-Acetyl- und 4-Benzoyl-thiophenderivate und deren 2,4-Dinitrophenylhydrazone	107

Experimenteller Teil

<u>A. Reaktionen der Thioglykolsäureester</u> <u>mit α,β-ungesättigten Aldehyden</u>	109
1) Thioglykolsäuremethylester	109
2) Thioglykolsäureäthylester	109
3) Thioglykolsäureanilide	110
4) 1,1-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-2-chlor- buten-(2) (I)	111
5) 1,1-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-2-brom- 3-phenyl-propen-(2) (II)	112
6) 1-(Carbomethoxy-methylmercapto)-1-oxy- buten-(2) (III) und 1,1-Bis-(Carbomethoxy- methylmercapto)-buten-(2) (IV)	112
7) 1-(Carbomethoxy-methylmercapto)-1-oxy- 3-phenyl-propen-(2) (V) und 1,1-Bis-(Carbo- methoxy-methylmercapto)-3-phenyl-propen-(2)(VI)	114

	Seite
8) β -(Carbomethoxy-methylmercapto)-propionaldehyd (VII)	115
8a 2,4-Dinitrophenylhydrazon von VII	115
9) β -(Carbäthoxy-methylmercapto)-propionaldehyd (VIII)	116
9c 2,4-Dinitrophenylhydrazon von VIII	117
10) β -(Carbäthoxy-methylmercapto)-butyraldehyd (IX)	117
11) β -(Carboxy-methylmercapto)-hydrozimtaldehyd (XIII)	118
12) β -(Carbomethoxy-methylmercapto)-hydrozimtaldehyd (XIV)	119
13) β -(Carbäthoxy-methylmercapto)-hydrozimtaldehyd (XV)	119
14) 5-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (X)	120
15) 5-Methyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester (XII)	121
16) 5-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) (XI)	122
17) 5-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XVIII)	123
18) 5-Phenyl-thiophencarbonsäure-(2) (XIX)	124

B. Reaktionen der Thioglykolsäure und
ihrer Ester mit β -Keto-aldehyden

I. Reaktionsprodukte des Hydroxymethylen-
methyl-äthylketons

1) 2-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]- butanon-(3) (XXIII)	125
2) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXIII	126

	Seite
3) 1,1-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-2-methyl- butanon-(3) (XX)	126
4) 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)- 2-methyl-butanon-(3) (XXII)	127
5) 3,4-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2- methylester (LXXVI)	127
6) 3,4-Dimethyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXVII)	128
7) 3,4-Dimethyl-thiophen (CXI)	129
 <u>II. Reaktionsprodukte des Hydroxymethylen- diäthylketons</u>	
1) 2-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]- pentanon-(3) (XXVII)	130
2) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXVII	130
3) 1,1-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-2-methyl- pentanon-(3) (XXV)	131
4) 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)- 2-methyl-pentanon-(3) (XXVI)	131
5) 3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2- methylester (LXXVIII)	132
6) 3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIX)	133
7) 3-Äthyl-4-methyl-thiophen (CXII)	134
 <u>III. Reaktionsprodukte des 1-Hydroxymethylen- cyclohexanon-(2)</u>	
1) 1-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]- cyclohexanon-(2) (XXXII)	135
2) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXXII	136
3) 1-[(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]- cyclohexanon-(2) (XXXIII)	136
4) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXXIII	137

	Seite
5) 1-[Bis-(Carboxy-methylmercapto)-methyl]- cyclohexanon-(2) (XXIX)	137
6) 1-[Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)- methyl]-cyclohexanon-(2) (XXX)	138
7) 1-[Bis-(Carbäthoxy-methylmercapto)-methyl]- cyclohexanon-(2) (XXXI)	139
8) 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-2- methylester (LXXX)	139
9) 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-2- äthylester (LXXXII)	141
10) 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-(2)(LXXXI)	142
11) 3,4-Tetramethylen-thiophen (CXIII)	143
12) 2,5-Dibrom-3,4-tetramethylen-thiophen (CXIX)	143
13) 2-Nitro-3,4-tetramethylen-thiophen (CXX)	144
 <u>IV. Reaktionsprodukte des Hydroxymethylen-</u> <u>propiophenons</u>	
1) α -[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]- propiophenon (XXXVII)	145
2) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXXVII	146
3) β,β -Bis-(Carboxy-methylmercapto)- α -methyl- propiophenon (XXXV)	146
4) β,β -Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)- α -methyl-propiophenon (XXXVI)	147
5) 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2- methylester (LXXXIII)	147
6) 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXIV)	148
7) 3-Phenyl-4-methyl-thiophen (CXIV)	149

V. Reaktionsprodukte des Hydroxymethylen-

(p-methyl)-acetophenons

- | | |
|---|-----|
| 1) β,β -Bis-(Carboxy-methylmercapto)-(p-methyl)-
propiofenon (XXXIX) | 150 |
| 2) β,β -Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
(p-methyl)-propiofenon (XXXX) | 151 |
| 3) 3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-2-
methylester (LXXXV) | 151 |
| 4) 3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXVI) | 152 |

VI. Reaktionsprodukte des Hydroxymethylen-

(p-methoxy)-acetophenons

- | | |
|---|-----|
| 1) β,β -Bis-(Carboxy-methylmercapto)-(p-methoxy)-
propiofenon (XXXXII) | 153 |
| 2) β,β -Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
(p-methoxy)-propiofenon (XLIII) | 154 |
| 3) 3-(p-Anisyl)-thiophencarbonsäure-2-
methylester (LXXXVII) | 154 |
| 4) 3-(p-Anisyl)-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXVIII) | 155 |

VII. Reaktionsprodukte des Methoxymethylen-

acetophenons

- | | |
|--|-----|
| 1) [(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-
acetophenon (LIX) | 156 |
| 2,4-Dinitrophenylhydrazon von LIX | 156 |
| 2) β,β -Bis-(p-Methyl-carbanilido-methylmercapto)-
propiofenon (LX) | 157 |
| 3) α [(p-Methyl-carbanilido-methylmercapto)-
methylen]-acetophenon (LXI) | 157 |
| 4) β,β -Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
propiofenon (LVIII) | 158 |

- 5) 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXXIX) 159
- 6) 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-(2) (XC) 159
- 7) 3-Phenyl-thiophen (CXV) 160

VIII. Reaktionsprodukte des Acetyl-acetaldehyd-
dimethylacetals

- 1) 1,1-Bis-(p-Methyl-carbanilido-methylmercapto)-butanon-(3) (L) 161
- 2) 1,1-Bis-(p-Chlor-carbanilido-methylmercapto)-butanon-(3) (IL) 162
- 3) 1,1-Bis-(p-Methoxy-carbanilido-methylmercapto)-butanon-(3) (LI) 162
- 4) 1,1-Bis-(p-Äthoxy-carbanilido-methylmercapto)-butanon-(3) (LII) 163
- 5) [(p-Äthoxy-carbanilido-methylmercapto)-methylen]-aceton (LIII) 164
- 6) 1,1-Bis-(Phenylmercapto)-butanon-(3) (LIV) 164
- 7) 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-butanon-(3) (XLV) 165
- 8) [(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-aceton (XLVI) 166
2,4-Dinitrophenylhydrazon von XLVI
- 9) 1,1-Bis-(Carbäthoxy-methylmercapto)-butanon-(3) (XLVII) 166
- 10) [(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]-aceton (XLVIII) 167
2,4-Dinitrophenylhydrazon von XLVIII
- 11) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XCI) 167
- 12) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester (XCII) 170

	Seite
13) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) (XCIII)	170
14) 3-Methyl-thiophen (CXVI)	171

IX. Reaktionsprodukte des Isovaleryl-acetaldehyd-
dimethylacetals

1) 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)- 5-methyl-hexanon-(3) (LVI)	172
2) 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-2- methylester (XCIV)	172
3) 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-(2) (XCV)	174
4) 3-Isobutyl-thiophen (CXVII)	174

X. Reaktionsprodukte des Äthoxymethylen-
acetylacetons

1) 1,1-Bis-[(p-Methyl)-carbanilido-methyl- mercapto]-2-acetyl-butanon-(3) (LXVI)	175
2) [(Carboxy-methylmercapto)-methylen]- acetylaceton (LXV)	176
3) [(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]- acetylaceton (LXIII)	176
4) Bis-2,4-Dinitrophenylhydrazon von LXIII	178
5) [(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]- acetylaceton (LXIV)	178
6) 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2- äthylester (XCVII)	179
7) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XCVII	180
8) 3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-(2,4) (IC)	180
9) 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2- methylester (XCVI)	181
10) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XCVI	183
11) 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-(2) (XCVIII)	184

12) 3-Methyl-4-acetyl-thiophen (CXVIII)	184
2,4-Dinitrophenylhydrazon von CXVIII	

XI. Reaktionsprodukte des Äthoxymethylen-
acetessigsäuremethyl- u. -äthylesters

1) α -[(Carboxy-methylmercapto)-methylen]- acetessigsäuremethylester (LXX)	185
2) α -[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]- acetessigsäuremethylester (LXVIII)	186
3) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von LXVIII	187
4) 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2- methylester (C) und 3-Methyl-thiophen- dicarbonsäure-2,4-dimethylester (CI)	188
5) 3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-(2,4) (IC)	190
6) 3-Methyl-thiophen (CXVI)	191
7) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von C	191
8) Benzoylverbindung (CII) von C	192
9) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von CII	
10) 3-Methoxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2- methylester (CIII)	193
11) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von CIII	194
12) α -[(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]- acetessigsäuremethylester (LXIX)	194
13) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von LXIX	196
14) 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2- äthylester (CIV)	196
15) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von CIV	197
16) α -[(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]- acetessigsäureäthylester (LXXII)	197
17) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von LXXII	198

	Seite
<u>XII. Reaktionsprodukte des Äthoxymethylen-</u> <u>benzoylessigsäureäthylesters</u>	
1) α -[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]- benzoylessigsäureäthylester (LXXIV)	199
2) 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4- dimethylester (CV)	199
3) 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2,4) (CVIII)	200
4) 3-Phenyl-thiophen (CXV)	201
5) 3-Hydroxy-4-benzoyl-thiophencarbonsäure-2- methylester (CVI) und 3-Phenyl-thiophen- dicarbonsäure-2,4-dimethylester (CV)	202
6) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von CVI	203
7) 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-diäthyl- ester (CVII) und 3-Hydroxy-4-benzoyl-thio- phencarbonsäure-2-äthylester (CX)	203
8) 3-Methoxy-4-benzoyl-thiophencarbonsäure-2- äthylester (CIX)	205
2,4-Dinitrophenylhydrazon von CIX	205
Literaturzusammenstellung	206

Z u s a m m e n f a s s u n g

=====

Die vorliegende Arbeit beschreibt zunächst die Umsetzungen von Thioglykolsäureestern und Thioglykolsäure mit α, β -ungesättigten Aldehyden.

Dabei wurde gefunden, daß ohne alkalischen Katalysator Bildung der entsprechenden Mercaptale erfolgt, mit katalytischen Mengen von Natriummethylat tritt dagegen glatt Michael-Addition an die Doppelbindung der Aldehyde ein.

Bei Verwendung von α -Halogen- α, β -ungesättigten Aldehyden und molaren Mengen von Natriumalkoholat erfolgt Anlagerung, Ringschluß und Halogenwasserstoffabspaltung zu Thiophencarbonsäure-2-estern. Die so erhaltenen Thiophenverbindungen sind stets in 3- und 4-Stellung unsubstituiert.

Im zweiten Teil der Arbeit werden die Umsetzungen von β -Keto-aldehyden, β -Keto-aldehydacetalen und Alkoxy-methylen-ketonen mit Thioglykolsäure und Thioglykolsäureestern beschrieben.

Dabei werden entweder Mercaptale oder ungesättigte Sulfide erhalten.

Durch Ringschluß mit alkoholischer Kalilauge oder festem Natriumalkoholat in Äther, vor allem aber mit methanolischer Natriummethylatlösung in der Hitze

werden hieraus durchwegs substituierte Thiophen-carbonsäure-2-ester gewonnen.

Die durch Verseifung erhaltenen Säuren gehen beim Erhitzen mit Kupferpulver unter Decarboxylierung in die entsprechenden Thiophene über.

Auf diese Weise der Cyclisierung konnte eine große Zahl neuer substituirter Thiophencarbonsäure-2-ester sowie der entsprechenden Thiophencarbonsäuren-(2) mit stets freier 5-Stellung synthetisiert werden.

Theoretischer Teil

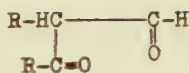
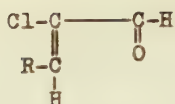
=====

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese substituierter Thiophen-carbonsäure-2-ester aus Aldehyden und Thioglykolsäureestern.

Dazu führte uns erstens das sogenannte "Eintopfverfahren" nach H. Fießelmann. Es sollte geprüft werden, inwieweit sich dieses Verfahren auf α,β -Dihalogenaldehyde (bzw. α -Halogen- α,β -ungesättigte Aldehyde) anwenden läßt. Während dort aus α,β -Dihalogen-carbonsäureestern ¹⁾ und Thioglykolsäureestern mit alkoholischer Kalilauge durch Halogenwasserstoffabspaltung, Michael-addition und Dieckmannkondensation 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-2-ester entstehen, müßte hier nach der Michael-Addition eine cyclisierende Aldolkondensation mit Wasserabspaltung zum entsprechenden Thiophencarbonsäure-2-ester eintreten. Es handelt sich also um zwei grundverschiedene Ringschlüsse, ganz abgesehen von der verschiedenen Empfindlichkeit der Aldehyd- und der Estergruppe Alkalien gegenüber. Nach diesem Verfahren erhalten wir Thiophencarbonsäure-2-ester mit freier 3- und 4-Stellung und meist einem Substituenten in 5-Stellung.

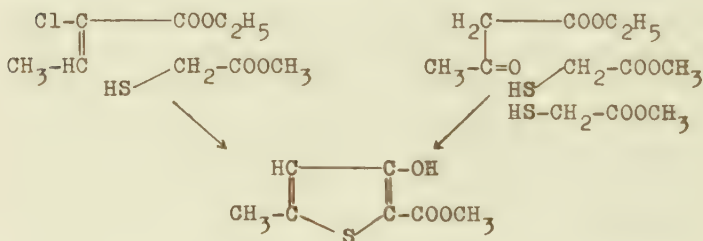
Zweitens sollten jedoch vor allem Thiophencarbonsäure-2-ester hergestellt werden mit unsubstituierter 5-Stellung und Substituenten in 3- und zuweilen 4-Stellung, ebenfalls aus Aldehyden und zwar β -Ketoaldehyden und Thioglykolsäureestern.

Hatte im ersten Fall der Aldehyd als zweite reaktionsfähige Stelle eine Doppelbindung in α,β -Stellung, so wurde hier derselbe Zweck mit einer Ketogruppe in β -Stellung erfüllt.



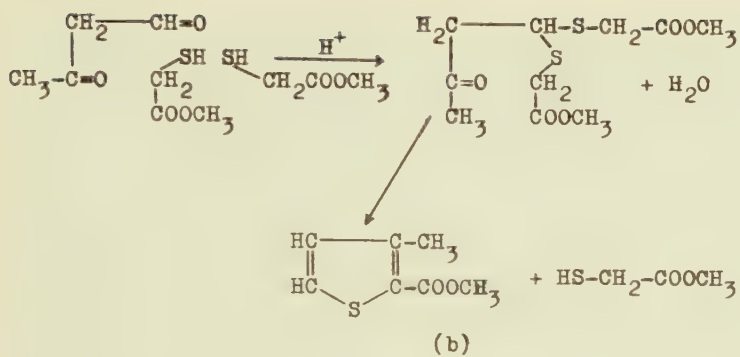
Allerdings war hier von vornherein klar, daß bei der viel größeren Reaktionsfähigkeit der Aldehydgruppe gegenüber der Ketogruppe die Mercaptalbildung im sauren Medium mit Thioglykolsäure und den Estern stets an der Aldehydgruppe einsetzte und damit der Ringschluß in anderer Richtung verlief als mit dem entsprechenden α,β -ungesättigten Aldehyd.

Während man mit diesen beiden Methoden sowohl bei α,β -ungesättigten Estern ²⁾ (z.B. α -Chlorcrotonester) als auch bei β -Keto-estern ³⁾ (z.B. Acetessigester) dasselbe Ringschlußprodukt erhält, z.B. 5-Methyl-3-hydroxythiophen-carbonsäure-2-methylester,



erhält man bei α -Chlorcrotonaldehyd den 5-Methylthiophen-carbonsäure-2-methylester (a), bei Acetessigaldehyd jedoch 3-Methylthiophencarbonsäure-2-methylester (b).



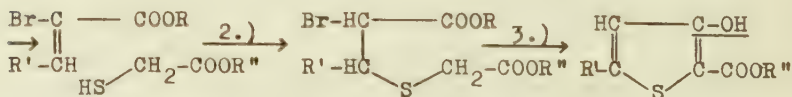
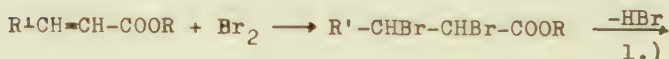


A. Reaktionen der Thioglykolsäureester

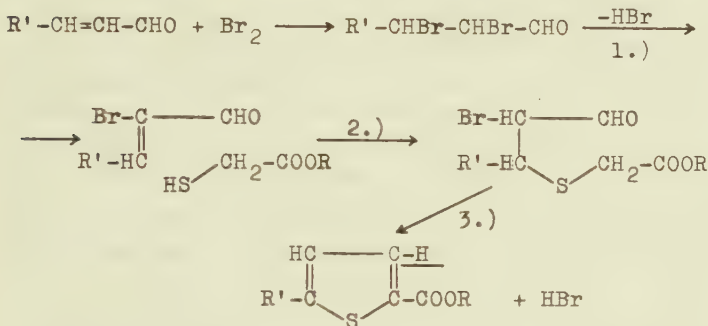
mit α,β -ungesättigten Aldehyden

Die Anlagerung von Thioglykolsäureestern an α,β -ungesättigte Carbonsäureester wurde bereits eingehend untersucht ⁴⁾. Die SH-Gruppe übernimmt bei dieser Art Michael-Addition die Rolle der aktiven Methylengruppe des Addenden im allgemeinen Fall. Durch innermolekulare Esterkondensation nach Dieckmann ⁵⁾ erhält man daraus Thiophanoncarbonsäureester, aus denen durch Dehydrierung Hydroxy-thiophencarbonsäureester entstehen.

Einfach und in sehr guter Ausbeute kommt man auch zu denselben Ringschlußprodukten nach einem anderen Verfahren. Nach H. Fießelmann reagieren α,β -Dibromcarbonsäureester, die aus α,β -ungesättigten Estern und Brom hergestellt werden, mit Thioglykolsäureestern unter Einwirkung mehrerer Mole methanolischer Natriummethylatlösung, methanolischer Kalilauge oder sogar wässriger Kalilauge direkt zu β -Hydroxy-thiophencarbonsäureestern. Die in einem Reaktionsgefäß hintereinander ablaufenden einzelnen Reaktionen (1. Bromwasserstoffabspaltung, 2. Michael-Addition, 3. und 4. Dieckmannringschluß und Bromwasserstoffabspaltung) berechtigen sicher zu dem passenden Ausdruck "Eintopfverfahren".



Wie bereits erwähnt, sollten nun in Anlehnung an diese Arbeiten statt α, β -ungesättigter Ester α, β -ungesättigte Aldehyde verwendet und ihre Reaktionen mit Thioglykolsäureester studiert werden, um dann durch Michael-Addition, cyclisierende Adolkondensation und Wasserabspaltung direkt zu Thiophencarbonsäureestern statt wie bisher zu Hydroxy-thiophencarbonsäureestern zu gelangen.



Allerdings haben wir hier in den α, β -ungesättigten Aldehyden eine Körperklasse vor uns, die äußerst reaktionsfähig ist und ein sorgfältiges Studium erfordert. Sehr bemerkenswert ist dabei, daß hier die endständige Methylgruppe $\text{CH}_3\text{-(CH=CH)}_n\text{-CHO}$ praktisch die gleiche Reaktionsfähigkeit besitzt wie eine α -ständige Methylen-Gruppe in gesättigten aliphatischen Aldehyden. Dafür gehen die ungesättigten Aldehyde in α -Stellung keine Aldolkondensation ein. Im Gegensatz zu den Dieckmann'schen Esterkondensationen werden Aldolkondensationen auch zuweilen durch H-Ionen ausgelöst, wie A.L. Wilds ⁶⁾ zeigen konnte, der cyclisierende Aldolkondensationen an derselben Substanz sowohl alkalisch als auch sauer mit Essigsäure, Salzsäure und Wasser durchführte. P. Friedländer und St. Kielbasinski ⁷⁾ erhielten Ringschlüsse mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid. Meist werden freilich auch diese Kondensationen im al-

kalischen Medium durchgeführt, wenn auch zum Teil mit schwachen Basen wie CaCO_3 oder selbst angeätzten Mg- oder Al-Spänen in siedendem Toluol ⁸⁾.

Die besten Ausbeuten werden allerdings zum größten Teil dort erhalten, wo man im wässrigen Medium mit stark verdünnter (nicht mehr als 2 %) Natron- oder Kalilauge arbeiten kann, wie in Arbeiten von R.B. Woodward ⁹⁾, Yuh-Lin Chen ¹⁰⁾, A.L. Wilds ⁶⁾, R.H. Ache und R. Robinson ¹¹⁾ und vielen anderen gezeigt wird.

Konzentriertes Alkali führt leicht zu Verharzungen, ebenso wie zu hohe Temperatur. So ergibt Acetaldehyd mit wässriger Kalilauge bei 15° das Aldol, das nach Ansäuern beim Destillieren in hoher Ausbeute den Crotonaldehyd gibt. Steigt die Temperatur über 20° , so entstehen dunkle Produkte, die bereits eine Menge Harze enthalten.

Da die in allen Fällen stark exotherm verlaufende Aldolkondensation zu einem Gleichgewicht führt, ist auch wieder Aufspaltung möglich. Es sind tatsächlich zahlreiche Fälle bekannt, bei denen durch Einwirkung von Hydroxylionen eine Rückspaltung eintritt ¹²⁾. Alkoholate schließlich können zuweilen disproportio- nierend auf Aldehyde einwirken, wie M. Häussermann ¹³⁾ zeigte. So entsteht durch Einwirkung von Al-Äthylat auf Acetaldehyd glatt Essigester.

Alle Aldole spalten leicht Wasser ab unter Bildung einer Doppelbindung. Diese Abspaltung erfolgt bei vielen Aldehyden bereits während der Kondensation bei niedriger Temperatur, in einer Anzahl von Fällen erst beim Erhitzen auf $60 - 100^\circ$ nach erfolgter Aldolkondensation.

Nach A. Lieben ¹⁴⁾ kann bei schwierigen Fällen die Wasserabspaltung immer durch Erhitzen des Aldols mit wasserfreiem Natriumacetat erzwungen werden.

I. Versuch der Michael-Addition von Thioglykol-
=====

säuremethylester an α -Chlorcrotonaldehyd
=====

Wegen der Empfindlichkeit der Aldehyde Alkalien gegenüber wurden in dieser Arbeit fast ausschließlich die α -Chlor- bzw. die α -Brom-Derivate verwendet. Dadurch wurde die erste Reaktion des Eintopfs - Bromwasserstoffabspaltung aus dem Dibromprodukt - umgangen, denn die Zufügung von 1 Mol Alkali zum α, β -Dihalogenaldehyd führt unweigerlich zu Braunfärbung und Verharzung. Außerdem ist der α -Chlorcrotonaldehyd und der α -Bromzimaldehyd beständiger als die gesättigten Dibromverbindungen, die leicht Halogenwasserstoff abspalten und so schlecht aufzubewahren sind.

In einer Reihe von Versuchen wurden nun die Bedingungen der Anlagerung unter Beachtung der Wärmetönungen studiert. Je 0,1 Mol α -Chlorcrotonaldehyd und Thioglykolsäureester wurden gemischt, wobei die Temperatur von 20 auf 40° anstieg. Mit 5 bis 10 Tropfen Piperidin erfolgte eine weitere Temperaturerhöhung auf 60°; anschließend wurde durch Erhitzen noch etwa 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Über Nacht war die gelbe Lösung tief braun und nach dem Waschen ergab die Destillation nur etwa 2 g einer farblosen Flüssigkeit, die sich als unveränderter α -Chlorcrotonaldehyd erwies (Schmelzpunkt des 2,4-Dinitrophenylhydrazons: 227°). Variation der Versuchsbedingungen, wie Vorlegen des Esters, dann Zufügen des Alkalikatalysators und zuletzt des Aldehyds oder umgekehrt, oder Verwendung von Lösungsmitteln wie Methanol und Benzol, oder von Methylat bzw. methanolischer Kalilauge statt Piperidin änderten das Ergebnis nicht. Methanolische Kalilauge bzw. Natriummethylatlösung gaben Kalium- bzw. Natriumchloridaus-

fällungen. Mit Piperidin in Benzol konnte quantitativ Piperidinhydrochlorid in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 238° erhalten werden.

Bei der Beobachtung der Ansätze war schließlich aufgefallen, daß nach der Mischung ($T: 20 \rightarrow 40^{\circ}$) und der Zufügung des Alkalis ($T: 40 \rightarrow 60^{\circ}$) die Temperatur innerhalb von 10 Minuten bis 50° fiel, um plötzlich ohne ersichtlichen Grund bis 70° wieder anzusteigen. Dabei trübte sich die klare Lösung und nach der Abkühlung schieden sich Wassertropfen ab. Die Lösung wurde mit trockenem Methylenchlorid versetzt und dann destilliert, wobei das Wasser mit dem Lösungsmittel überging. Das Destillat war stark sauer von übergegangener abgespaltener Salzsäure, der Rückstand wurde braun und verharzte, ohne daß ein definiertes Produkt zu fassen war.

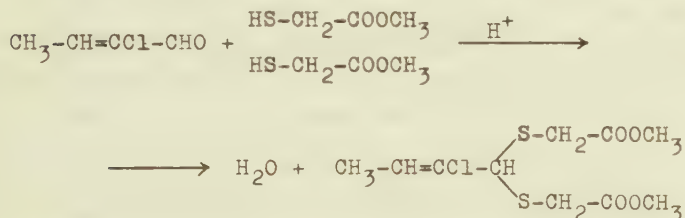
Zum selben Ergebnis kamen wir ohne Alkali. Auch hier wurde zunächst nur ein schwacher Temperaturanstieg beobachtet, nach etwa 10 Minuten aber erwärmte sich die Lösung nochmals stark unter Wasserausscheidung.

Bei diesen Versuchsreihen machten wir also 3 Feststellungen:

- 1.) Es konnte nach der Reaktion jedesmal nur etwas α -Chlorcrotonaldehyd abdestilliert werden, jedoch kein Thioglykolsäureester (Geruch).
- 2.) Mit Piperidin entstand das Hydrochlorid, wodurch das Alkali praktisch entfernt war (auch Kalilauge und Methylat wurden verbraucht).
- 3.) Nach dieser Entfernung des Alkali gab es eine neue Reaktion unter Wasserabspaltung.

Diese Beobachtungen führten uns zu folgendem Schluß: Nach der Mischung der beiden Komponenten bewirkt geringer Alkalizusatz nur eine Abspaltung von äquivalenter Menge Chlorwasserstoff, deren Neutralisation die Wärmetönung liefert. Nach dem vollständigen Verbrauch des Alkalis wird die Mischung sauer, bedingt durch den Thio-

glykolsäureester und den immer sauer reagierenden α -Chlorcrotonaldehyd. Im sauren Medium tritt nun unter Wasserabspaltung Reaktion des Thioglykolsäureesters mit der Aldehydgruppe unter Bildung des Mercaptals ein:



Da hierbei für 2 Teile Ester nur 1 Teil Aldehyd nötig ist, wird die Hälfte des Aldehyds nicht umgesetzt, wovon selbst nach der Verharzung noch eine Menge abdestilliert werden kann. Das Mercaptal selbst läßt sich nicht destillieren (Siedepunkt wahrscheinlich bei $180^\circ/0,2 \text{ mm}$), sondern spaltet Chlorwasserstoff ab unter Verharzung des Rückstandes.

Damit war uns also klar, daß wir so nicht zum Anlagerungsprodukt von Thioglykolsäureester an α -Chlorcrotonaldehyd gelangen könnten.

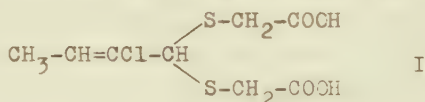
Da nun diese Beobachtungen aber andererseits zeigten, wie reaktionsfähig die Aldehydgruppe gerade gegenüber der SH-Gruppe ist, untersuchten wir die Umsetzungen im sauren Medium etwas genauer.

II. Reaktionen an der Aldehydgruppe

1) Umsetzungen mit α -Chlorcrotonaldehyd¹⁵⁾

α -Chlorcrotonaldehyd reagierte also mit Thioglykolsäureester nach kurzer Zeit ohne Katalysator, es genügte die vorhandene Acidität. Nur ließ sich die erhaltene Verbindung nicht isolieren.

Wir versuchten daher, die Umsetzung mit der Thioglykolsäure selbst durchzuführen. Beim Zufügen von 0,2 Mol wasserfreier Thioglykolsäure zu 0,1 Mol eisgekühltem α -Chlorcrotonaldehyd war die Reaktionsgeschwindigkeit so groß, daß die Temperatur sprunghaft von 5 bis 110° anstieg. Dabei trat keine Verfärbung ein, das klare Reaktionsprodukt war zähflüssig und erstarrte über Nacht zu einem Kristallkuchen. Das Umkristallisieren war schwierig; es löste sich zwar in Benzol im nötigen Ausmaß, fiel aber daraus entweder als Öl oder erst nach Tagen kristallin aus. Die zweite Kristallisation konnte jedoch durch Impfen und Anreiben stark beschleunigt werden. Das in 81 %iger Ausbeute erhaltene Produkt erwies sich nach der Analyse als Mercaptal (I):

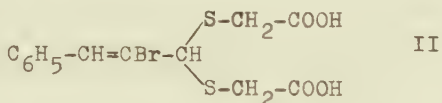


2) Umsetzungen mit α -Bromzimaldehyd 15.

Der feste α -Bromzimaldehyd ergab beim Zufügen von 2 Äquivalenten Thioglykolsäuremethylester eine Abkühlung. Er wurde durch Erwärmen in Lösung gebracht. Da offensichtlich hier die Reaktionsgeschwindigkeit geringer war, wurden zwei Tropfen konz. Salzsäure zugefügt, wobei die Temperatur von 30 auf 40° anstieg, die Lösung zäher wurde und sich unter Wasserausscheidung trübte. Das Umsetzungsprodukt wurde jedoch weder fest noch war es destillierbar.

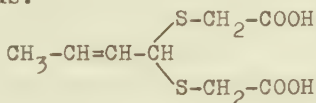
Beim analogen Umsatz mit wasserfreier Thioglykolsäure konnte zunächst auch keine Reaktion beobachtet werden. Durch Erwärmen auf 40° wurde etwas von dem festen Aldehyd in der Thioglykolsäure gelöst und dann das Gemisch sich selbst überlassen. Innerhalb von 2 bis 3 Minuten trat Erwärmung auf etwa 90° unter gleichzei-

tigem Auflösen des Aldehyds ein. Die Lösung wurde viscos, verfärbte sich aber nicht und erstarrte innerhalb weniger Stunden. Nach der Analyse war auch hier das Mercaptal (II) in 87 %iger Ausbeute entstanden:



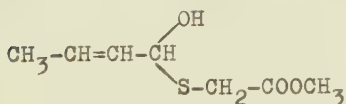
3) Umsetzungen mit Crotonaldehyd

Crotonaldehyd selbst gab mit Thioglykolsäure sofort eine Temperaturerhöhung von 20 auf 125°, das Reaktionsprodukt konnte jedoch trotz seiner starken Viscosität weder durch Reiben und Abkühlung noch mit Lösungsmitteln kristallin erhalten werden. Aus einem in Benzol durchgeführten Ansatz fiel das Reaktionsprodukt ebenfalls als Öl aus.

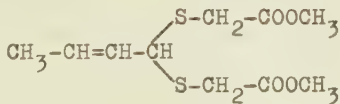


Crotonaldehyd und Thioglykolsäuremethylester reagierten nicht ohne Katalysator. Auf Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure wurde ein Temperaturanstieg von 20 auf über 90° in etwa 3 Minuten unter gleichzeitiger Trübung und Wasserausscheidung beobachtet. Bei der Destillation wurden 2 Produkte erhalten:

Das Halb-Mercaptal (III) vom Sdp._{0,3} 92° mit 34 %iger und das Mercaptal (IV) vom Sdp._{0,3} 148° mit 37 %iger Ausbeute, bezogen auf Crotonaldehyd:



III

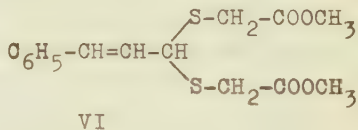
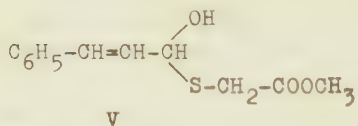


IV

4) Umsetzungen mit Zimtaldehyd

Bei der Mischung von Zimtaldehyd mit Thioglykolsäure stieg die Temperatur auf etwa 80° . Nach einigen Stunden wurde die Mischung fest. Aus Wasser umkristallisiert, erhielten wir farblose Nadeln, die bei 145° schmolzen. Nach der Analyse war auch hier das Mercaptal entstanden, das bereits von J. Bongartz ¹⁷⁾ dargestellt wurde.

Mit Thioglykolsäuremethylester reagierte Zimtaldehyd bei der einfachen Mischung noch nicht. Zufügung von 2 Tr. konz. Salzsäure ergab einen Temperaturanstieg von 20 auf 50° unter Wasserausscheidung. Das Reaktionsprodukt ging von 160 bis $203^{\circ}/0,2$ mm als zähes, rotes Öl über. Durch wiederholte Destillation konnten 2 Produkte isoliert werden, die jedoch ihre orangerote Farbe hartnäckig behielten. Das niedriger siedende vom Sdp._{0,2} 139 - 141° erwies sich als das in 36 %iger Ausbeute entstandene Halbmercaptal V, das höher siedende vom Sdp._{0,2} 199 - 203° als das Mercaptal VI. Letzteres war in einer Ausbeute von 25 % entstanden.



All diese Produkte gaben keine Reaktion auf die Aldehydgruppe, entfärbten jedoch Brom in Eisessig sofort. Zur Vermeidung der starken Erhitzung und zur besseren Reinigung bei den festen Produkten wurden die meisten Ansätze auch in Benzol gemacht, wobei sich die Ausbeuten jedoch nicht wesentlich änderten.

T a b e l l e 1

Reaktionsprodukte mit der Aldehydgruppe

Aldehyd	Thioglykolsäure	Ausb. Schmp.	Thioglykolsäure-methylester	Ausb.
Crotonaldehyd	Öl, wird nicht krist.	--	Halbmercaptopal III Sdp. 0,3 92° Mercaptopal IV Sdp. 0,3 148°	34 % 37 %
α-Chlorcrotonaldehyd	Mercaptopal I	81 % 91°	nicht isolierbar	--
Zimtaldehyd	Mercaptopal ¹⁷⁾	89 % 145°	Halbmercaptopal V Sdp. 0,2 139-141° Mercaptopal VI Sdp. 0,2 199-203°	36 % 25 %
α-Bromzimtaldehyd	Mercaptopal II	87 % 146°	nicht isolierbar	--

III. Michael-Addition von Thioglykolsäure-
=====
estern an α,β-ungesättigte Aldehyde
=====

Wurde beim α-Chlorcrotonaldehyd durch das nicht vermeidbare saure Medium die Anlagerung des Thioglykolsäureesters mit katalytischen Mengen Alkali an die Doppelbindung verhindert und zugleich die Reaktion an der Aldehydgruppe begünstigt, so mußte beim Crotonaldehyd

selbst die Anlagerung gelingen, sofern nur dafür gesorgt wurde, daß stets alkalische Reaktion herrschte.

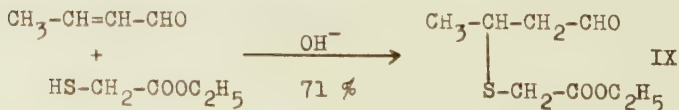
Wir verwendeten eine methanolische Lösung von Thio- glykolsäuremethylester (0,1 Mol) und versetzten mit methanolischer KOH, bis die Lösung etwa $p_H 8$ zeigte (ca. 2 ml einer 2n Lösung). Dann wurde die äquivalente Menge des mit Methanol verdünnten Acroleins langsam unter Rüh- ren zugetropft. Die Wärmetönung war beträchtlich, Ver- färbung trat nicht ein. Nach der Neutralisation des Al- kalis mit Eisessig am nächsten Tag wurde mit Methyl- enchlorid und Wasser versetzt und nach dem Waschen wie üblich aufgearbeitet. Der β -(Carbomethoxy-methylmercap- to)-propionaldehyd (VII) vom Sdp._{0,1} 88° wurde so in 84 %iger Ausbeute erhalten.

Mit 5 Tropfen Piperidin und Benzol bzw. etwa 25 mg Natrium und Benzol bekamen wir etwa dieselben Ausbeuten.



Aus Thioglykolsäureäthylester, absolutem Äthanol, äthanolischer KOH und Acrolein wurde analog der ent- sprechende Äthylester (VIII) vom Sdp._{0,15} 92° in 74 %- iger Ausbeute erhalten.

Auch beim Crotonaldehyd gelang auf diese Weise die Anlagerung von Thioglykolsäureäthylester. Der β -(Carb- äthoxy-methylmercapto)-butyraldehyd (IX) vom Sdp._{0,2} 89° entstand in 71 %iger Ausbeute.



Die Additionsprodukte an Acrolein lieferten glatt mit methanolischer schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung die 2,4-Dinitrophenylhydrazone, die sich in Farbe, Kristallform, Löslichkeit und Schmelzpunkt stark von denen des Acroleins selbst unterscheiden.

Dagegen reagierte der β -(Carbäthoxy-methylmercapto)-butyraldehyd (IX) nicht mit dem Reagenz. Erst in Eisessig kamen nach dem Erhitzen rote Kristalle, die nach Aussehen und Schmelzpunkt das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Crotonaldehyds darstellten. Durch das Erhitzen in Eisessig trat also unter Rückbildung von Crotonaldehyd Spaltung ein.

T a b e l l e 2

Reaktion an der Doppelbindung

Aldehyd	Thioglykolsäure- a) methylester b) äthylester	Ausb. Sdp.	2,4-Dinitro- phenylhydra- zon
Acro- lein	a) β -(Carbomethoxy-methylmercapto)-propionaldehyd (VII)	84 % 88°/0,1	Gelbe Nadeln Schmp. 103°
	b) β -(Carbäthoxy-methylmercapto)-propionaldehyd (VIII)	74 % 92°/0,15	Gelbe Nadeln Schmp. 93°
Croton- aldehyd	b) β -(Carbäthoxy-methylmercapto)-butyraldehyd (IX)	71 % 89°/0,2	-----

IV. Michaeladdition von Thioglykolsäureester
=====

an α -Chlorcrotonaldehyd und Ringschluß

=====

zum 5-Methylthiophencarbonsäure-2-ester

=====

Der Weg war nach den Vorversuchen über die Reaktionsweise der Aldehydgruppe sowie der Doppelbindung ziemlich klar. Die Anlagerung des Thioglykolsäureesters an α -Chlorcrotonaldehyd mußte unter dauernder Aufrechterhaltung der Basizität vonstatten gehen und der freie Aldehyd durfte wegen Verharzungsgefahr nur möglichst kurze Zeit mit dem Alkali in Berührung sein. Das bedingte einerseits das Arbeiten mit molaren Mengen Alkali und andererseits, daß der Aldehyd nur tropfenweise zu der alkalischen Lösung des Esters zugefügt werden durfte. Gleichzeitig war zu erwarten, daß durch den Alkaliüberschuß Chlorwasserstoff abgespalten wurde und Ringschluß zum Thiophenderivat erfolgte.

Wir verdünnten Thioglykolsäuremethylester mit Methanol und tropften unter Rühren und Eiskühlung etwas mehr als die molare Menge in methanolischer Natriummethylatlösung zu. Nach dem Verschwinden des unangenehmen Geruchs des Thioglykolsäureesters - es tritt Salzbildung an der SH-Gruppe ein - wurde der α -Chlorcrotonaldehyd langsam zutropft. Nach etwa einer Stunde war der stechende Geruch des Aldehyds verschwunden und hatte dem angenehmeren des Ringproduktes Platz gemacht. Innerhalb einiger Stunden färbte sich die Lösung von orange nach braun. Nach der Entfernung des Alkalis mit Eisessig am nächsten Tag wurde der größere Teil des Methanols abgedampft und anschließend mit Wasser versetzt. Dabei fiel ein schweres braunes Öl aus, das in Methylenchlorid aufgenommen wurde. Bei der Destillation ging

als Vorlauf nur wenig Ausgangsprodukt und dann als Hauptprodukt der 5-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (X) als schwachgelbe Flüssigkeit ¹⁸⁾ mit 30 bis 35 %iger Ausbeute bei 100 - 105°/12 mm über.

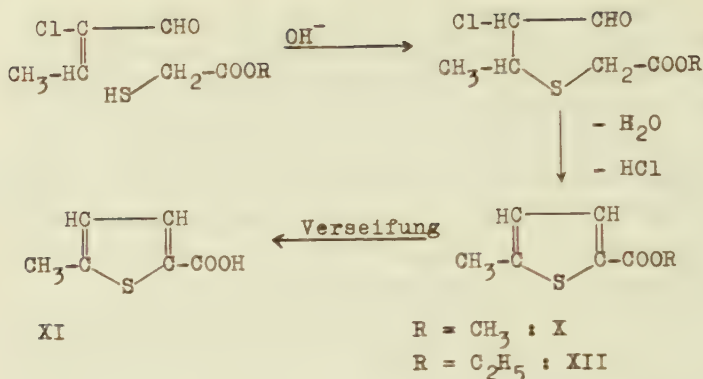
Anschließend machten sich unter Nebelbildung Zersetzungserscheinungen bemerkbar. Der Rest wurde deshalb im Hochvakuum destilliert. Hier ging als Zweitprodukt ein orangegelbes bis rotes dickflüssiges Öl bei 140 - 155°/0,3 mm über, welches zum Teil erstarrte.

Zur Reinigung wurde das Öl aus mehreren Ansätzen vereinigt und erneut destilliert. Dabei wurden folgende Fraktionen aufgefangen:

Von 136 - 146°/0,3mm ein hellgelbes, zähes Öl,
von 146 - 156°/0,3 mm die Hauptmenge, ebenfalls gelb und zäh und schließlich von 156 - 176°/0,3 mm noch etwas dunkleres Öl.

Die erste und zweite Fraktion erstarrten in einer Kältemischung und blieben dann auch bei Zimmertemperatur teilweise fest. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus Wasser zeigten die farblosen Nadeln einen Schmp. von 139°, wie er für die 5-Methylthiophencarbonsäure-(2) angegeben ist ¹⁹⁾ (XI). Die Isolierung dieser Carbonsäure zeigt also, daß nach dem Ringschluß durch das überschüssige ^{Alkali} auch noch teilweise Verseifung eingetreten ist. Damit verlief der Ringschluß mit insgesamt 38 %iger Ausbeute.

Um die mäßigen Ausbeuten zu verbessern, wurden die verschiedensten Abänderungen der Reaktionsbedingungen gemacht. Statt 1 n Natriummethylatlösung wurde 2n oder 2n methanolische KOH, statt 1 Mol wurden 2 Mol Alkali verwendet. Doch bei all diesen Ansätzen trat Dunkelfärbung und damit etwas Verharzung ein, die Ausbeuten änderten sich kaum.



Der Ringschluß wurde auch mit dem Äthylester der Thioglykolsäure in absolutem Äthanol durchgeführt und lieferte in 26 %iger Ausbeute den 5-Methylthiophencarbonsäure-2-äthylester (XII) vom Sdp.₁₂ 108°.

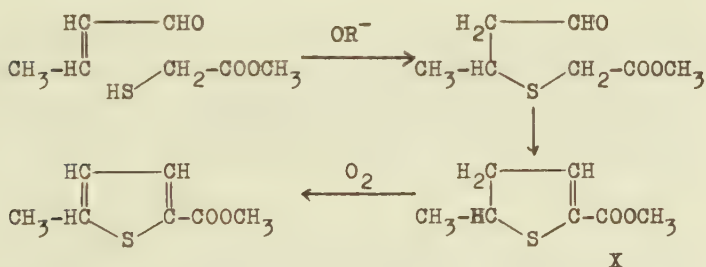
Die Verseifung dieser Ester ergab fast quantitativ die 5-Methylthiophencarbonsäure-(2) vom Schmp. 139°(XI).

V. Ringschluß des Michael-Additionsprodukts von
Thioglykolsäuremethylester und Crotonaldehyd

Die oben beschriebene Anlagerung von Thioglykolsäuremethylester an Crotonaldehyd wurde auch mit molaren Mengen Natriummethylatlösung durchgeführt und der Ansatz mehrere Wochen sich selbst überlassen, wobei er sich braun färbte. Nach üblichem Aufarbeiten - Ansäuern, Aufnehmen in Methylenchlorid, Abdampfen des Lösungsmittels - wurde ein zähes braunes Öl erhalten, das den Geruch des 5-Methylthiophencarbonsäure-2-methylesters zeigte. Bei der Destillation konnte auch tatsächlich dieser Ester in geringer Menge erhalten werden. Daneben wurde aber in etwas größerer Ausbeute die

5-Methylthiophencarbonsäure-(2) vom Schmp. 138 bis 139° isoliert.

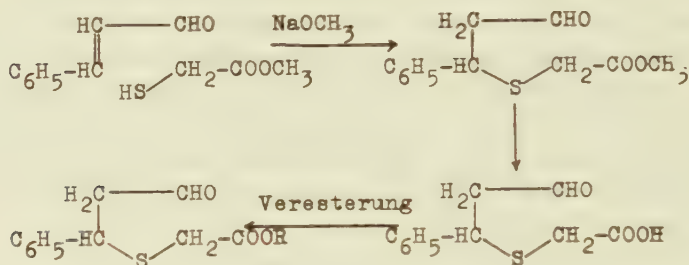
Offensichtlich ist aus dem primär entstandenen Michael-Additionsprodukt durch Ringschluß im alkalischen Medium der 5-Methyl-4,5-dihydro-thiophencarbonsäure-2-methylester gebildet worden. Dieser kann dann entweder durch Dehydrierung mit Luftsauerstoff in das Thiophen-derivat übergeführt worden sein oder aber es kann eine Disproportionierung des Dihydro-thiophenderivats zum Thiophen- und Thiophan-derivat erfolgt sein. Eine Entscheidung hierüber konnte nicht gefällt werden. Durch das überschüssige Alkali wurde der 5-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester zum Teil verseift.



Der gleiche Versuch sollte nun auch mit dem Zimtaldehyd durchgeführt werden. Auch hier wurden äquivalente Mengen Zimtaldehyd, Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylatlösung verwendet. Bereits nach 1 Tag hatte sich ein farbloser Niederschlag abgeschieden, der sich als Natriumsalz des Michael-Additionsprodukts erwies. Durch Aufnehmen in Wasser und Ansäuern wurde in etwa 40 %iger Ausbeute der β -(Carboxy-methylmercapto)-hydrozimtaldehyd erhalten (XIII). Diese Säure kristallisierte aus Wasser in farblosen Blättchen vom Schmp. 155°.

Es trat also durch das im Überschuß angewandte Al-

kali schneller Verseifung als Ringschluß zum Dihydrothiophenderivat ein.



R = CH₃ : XIV

R = C₂H₅ : XV

Bei der Veresterung mit Methanol bzw. absolutem Äthanol und Schwefelsäure konnte der Methylester (XIV) vom Schmp. 89° mit 67 %iger Ausbeute und der Äthylester (XV) mit dem Schmp. 70° in 60 %iger Ausbeute erhalten werden.

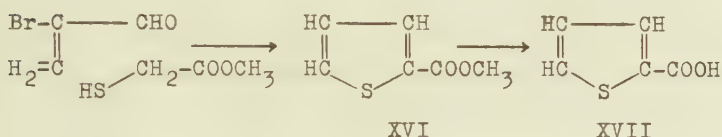
VI. Ringschluß von Thioglykolsäuremethylester mit

α-Bromacrolein bzw. α,β-Dibrom-propionaldehyd

zu Thiophencarbonsäure-2-methylester

Die Übertragung des modifizierten Eintopfs auf α-Bromacrolein ²⁰⁾ führte nicht zu brauchbaren Ausbeuten. Es wurde nur ersichtlich, daß der Ringschluß prinzipiell geht. Das Reaktionsgemisch zeigte nach der wie oben beim α-Chlorcrotonaldehyd durchgeführten Umsetzung keinen Estergeruch, sondern immer noch den stechenden Geruch des Aldehyds. Auch bei Verwendung des leichter zugänglichen α,β-Dibrompropionaldehyds ²¹⁾ und eines wei-

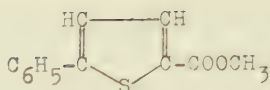
teren Mols Alkali zur Bromwasserstoffabspaltung wurde kein anderes Ergebnis erzielt. Bei der Destillation verharzte der größte Teil; es konnten bei einem 0,1 molaren Ansatz nur einige Tropfen aufgefangen werden, die nach der Verseifung 0,7 g (5% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 127° lieferten. Sie erwiesen sich als identisch mit der bereits bekannten Thiophen-carbonsäure-(2) ²²⁾.



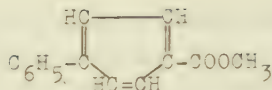
VII. Michael-Addition von Thioglykolsäuremethylester an α -Bromzimmtaldehyd und Ringschluß zum
 5-Phenyl-thiophen-carbonsäure-2-methylester

Um einige Anhaltspunkte über den zu erwartenden 5-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylester zu haben, zogen wir die entsprechenden Benzolabkömmlinge zum Vergleich heran. Dabei stellten wir fest, daß die Ester der 2- und der 3-Phenyl-benzoesäure flüssig, die der 4-Phenylbenzoesäure dagegen fest sind.

Einer der Hauptgründe für das "benzolische Verhalten" des Thiophens ist, daß das Atomvolumen von -S- ungefähr dem von -CH=CH- gleicht. Unter dieser Voraussetzung müßte der 5-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylester am ehesten dem 4-Phenyl-benzoesäure-1-methylester entsprechen. Letzterer ist fest und hat einen Schmelzpunkt von 117,5°.



XVIII



23)

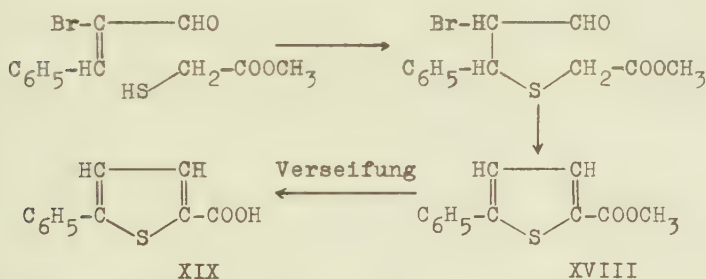
Wir verwendeten wieder den modifizierten Eintopf: Thioglykolsäuremethylester wurde mit Methanol und etwas mehr als der molaren Menge Natriummethylatlösung versetzt und eine Lösung von α -Bromzintaldehyd in Methanol zugetrooft. Der α -Bromzintaldehyd hat keinen stechenden Geruch, sodaß auch kein Geruchswechsel festgestellt werden konnte. Bräunung der Lösung und Natriumbromidabspaltung war auch eingetreten. Nach dem Versetzen des Produkts mit Wasser und verdünnter Salzsäure wurde das schwere Öl in Methylenchlorid aufgenommen, gewaschen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende zähe Öl wurde im Säbelkolben destilliert.

Tatsächlich erstarrte die bei 141 - 150°/0,9 mm übergehende hellgelbe Flüssigkeit ziemlich schnell. Die bei höherer Temperatur weiter erhaltene Flüssigkeit wurde nicht kristallin. Die Analyse ergab, daß das feste Hauptprodukt 5-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XVIII) war. Der Ester war also tatsächlich fest und zeigte nach dem Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 99°. Die Ausbeute bei diesen Versuchen lag allerdings tiefer als bei der oben beschriebenen Synthese der entsprechenden 5-Methyl-Verbindung, nämlich bei 12 % d. Th..

In einem anderen Versuch wurde das als Rohprodukt erhaltene zähe Öl mit Methanol verdünnt und stehen gelassen. Nach einigen Wochen fielen dicke hellbraune Nadeln aus, die sich ebenfalls als 5-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XVIII) erwiesen.

Die Verseifung des Methylesters mit methanolischer KOH ging glatt in wenigen Minuten, wobei das Kalium-

salz quantitativ ausfiel. Selbst die Unlöslichkeit des Salzes in Wasser ergab sich in Analogie zur Benzolverbindung. Wir versetzten daher das Salz mit verdünnter Schwefelsäure und Äther und brachten durch Schütteln innerhalb weniger Minuten die durch ständige Verschiebung des Gleichgewichts entstandene 5-Phenyl-thiophencarbonsäure-(2) (XIX) kontinuierlich in die Ätherschicht. Nach dem Waschen, Trocknen und Abdunsten des Äthers wurde die hinterbleibende Säure aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Sie war ebenso wie die 4-Phenyl-benzoesäure auch in reinem Methanol zu leicht löslich. Ebenfalls konnte sie wie die analoge 4-Phenyl-benzoesäure aus Benzol umkristallisiert werden. Der Schmelzpunkt lag bei 189° .



Ein orientierender Versuch mit Thioglykolsäureäthylester ergab in ähnlicher Weise geringe Mengen des 5-Phenylthiophencarbonsäure-2-äthylesters, der einen Schmelzpunkt von 28° zeigte.

Die nun folgende Tabelle 3 soll uns die weitgehende Ähnlichkeit der entsprechenden Benzol- mit den gefundenen Thiophenverbindungen veranschaulichen:

T a b e l l e 3

Carbonsäure	Smp.	Löslichkeit der Alkali- salze	Schmelzpunkt	
			Methyl- ester	Äthyl- ester
4-Phenyl- benzoesäure 23)	228°	unlöslich in Wasser und Methanol	117,5° $\Delta T = 71,5^\circ$	46° 5°
5-Phenylthio- phencarbon- säure-(2)	189°	unlöslich in Wasser und Methanol	$\Delta T = 71^\circ$ 99°	28°
3-Phenyl- benzoesäure 23)	110°	sehr leicht löslich in Wasser	flüssig	flüssig
2-Phenyl- benzoesäure 23)	159°	sehr leicht löslich in Wasser	flüssig	flüssig

Abschließend kann man zu den Ausbeuten dieser Ringschlüsse sagen: In wässrigem Alkali kann wegen der leichten Verseifbarkeit der Ester nicht gearbeitet werden, in Methyllatlösung wird diese Verseifung zwar vermieden, aber der Ringschluß braucht eine gewisse Zeit, während der auch die Verharzung der Aldehyde fortschreitet. Eine Erhöhung der Temperatur führt noch viel schneller zu Harz. Falls nach der Aldolkondensation die Wasserabspaltung noch nicht eingetreten sein sollte, müßte diese nach dem Ansäuern beim Abdampfen des Methanols

vor sich gehen, sodaß hierin kein Grund für schlechte Ausbeuten zu suchen ist.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß es wegen der großen Emofindlichkeit vor allem der halogenierten Aldehyde (sie polymerisieren besonders leicht) gegenüber Alkalien wahrscheinlich schwierig sein wird, sehr viel größere Ausbeuten zu erhalten.

T a b e l l e 4

Zusammenstellung der erhaltenen
Thiophencarbonsäure-2-ester

Aldehyd	$\begin{array}{c} \text{HC} \quad \text{CH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}'-\text{C} \quad \text{C}-\text{COOR} \\ \quad \quad \text{S} \end{array}$	Ausb. Sdp.	$\begin{array}{c} \text{HC} \quad \text{CH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}'-\text{C} \quad \text{C}-\text{COOH} \\ \quad \quad \text{S} \end{array}$ Schmp.
α -Brom-acrolein	$\text{R}' = \text{H}$ $\text{R} = \text{CH}_3$ XVI	5 % --	$\text{R}' = \text{H}$ XVII Schmp. 127°
α -Chlor-croton-aldehyd	$\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R} = \text{CH}_3$ X	38 % 99°/12	$\text{R}' = \text{CH}_3$ XI Schmp. 139°
	$\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ XII	29 % 108°/12	
α -Brom-zimt-aldehyd	$\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R} = \text{CH}_3$ XVIII	12 % Smp. 99°	$\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ XIX Schmp. 189°

B. Reaktionen der Thioglykolsäure und
=====

ihrer Ester mit β -Keto-aldehyden
=====

Auch hier haben wir es analog den α, β -ungesättigten Aldehyden von Kapitel A mit äußerst reaktionsfähigen Verbindungen zu tun, ja die β -Keto-aldehyde neigen in vielen Fällen noch eher zu Verharzungen als selbst die α -Halogen- α, β -ungesättigten Aldehyde. Nahm dort die Stabilität mit der Vergrößerung des Restes in β -Stellung stark zu (wie z. B. bei α -Brom-acrolein, α -Brom-crotonaldehyd, α -Brom-zimtaldehyd), so sind hier die Stabilitätsverhältnisse etwas komplizierter gelagert. Es gilt zwar auch in geringem Maße die allgemeine Regel, daß die Anfangsglieder unbeständiger sind als die höheren Homologen. So ist z. B. der Acetyl-acetaldehyd in freiem Zustand vollkommen unbeständig und trimerisiert sofort zum symmetrischen Triacetyl-benzol ²⁴⁾, während der aus dem Natriumsalz in Freiheit gesetzte Benzoyl-acetaldehyd ²⁵⁾ wenigstens kurze Zeit bei Zimmertemperatur als Öl beständig ist, beim Versuch der Destillation aber über 60° sofort unter lebhafter Gasentwicklung verharzt. Jedoch spielt dieser Substituent in β -Stellung hier nur eine untergeordnete Rolle.

Viel größeren Einfluß auf die Beständigkeit hat aber bei β -Keto-aldehyden ein Substituent in α -Stellung. Während also der Acetyl-acetaldehyd vollkommen unbeständig ist, läßt sich der α -Methyl-acetylacetaldehyd selbst unter Atmosphärendruck destillieren und schmilzt bei 73°. Dieselbe Beständigkeit zeigt der α -Methyl- β -keto-n-valeraldehyd, der in β -Stellung statt der Methyl- eine Äthylgruppe aufweist. Auch wenn die Substituenten in der α - und β -Stellung

zu einem Ring vereinigt sind, stellen wir gute Beständigkeit fest, wie z. B. beim 1-Hydroxymethylen-cyclohexanon-(2).



Es muß hier allerdings allgemein einschränkend bemerkt werden, daß unter der guten Beständigkeit nicht eine solche wie bei Estern oder anderen stabilen Körpern gemeint ist, sondern lediglich eine gute Haltbarkeit von einigen Tagen. Langsam eintretende Verfärbung und Verharzung sind nicht zu vermeiden; aber bedingt durch diese Beständigkeit sind die Ausbeuten bei der Herstellung dieser Ausgangsprodukte gut im Vergleich zu Substanzen ohne α -ständigen Rest.

So verharzen p-Methyl-benzoylacetaldehyd und p-Methoxy-benzoylacetaldehyd bei der Herstellung zum großen Teil nach dem Ansäuern des Natriumsalzes, ebenso wie auch der β -Naphthoyl-acetaldehyd. Die gelben Kristalle, die durch Ausziehen mit Petroläther in kleiner Ausbeute erhalten werden, sind zwar etwas beständiger als der flüssige Benzoyl-acetaldehyd, lösen sich aber nach einiger Zeit nur mehr zum Teil in Petroläther, ein Zeichen beginnender Verharzung.

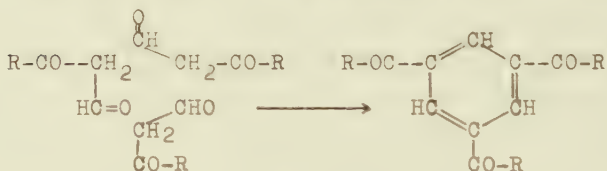
Substituenten in p-Stellung ergeben also nur eine ganz geringe Vergrößerung der Beständigkeit, vielmehr erhöht sich vor allem der Schmelzpunkt, was einige Autoren ²⁶⁾ seinerzeit zu der Meinung von einer stark vergrößerten Beständigkeit brachte.

Führt man aber wie bei den aliphatischen Beispielen in α -Stellung statt in p-Stellung einen Substituenten ein (α -Methyl-benzoyl-acetaldehyd), so ist dieser Alde-

hyd wiederum sehr beständig und dementsprechend in guter Ausbeute fast ohne Verharzung zugänglich.

Fast als Kriterium für die verschiedene Beständigkeit dieser Keto-aldehyde könnte man die Ausbeuten der nachfolgend daraus erzeugten Thiophenderivate bezeichnen. So war die beste Ausbeute (78 %) mit dem α -Methylbenzoyl-acetaldehyd zu erhalten, während bei den p-substituierten Benzoyl-acetaldehyden die Ausbeuten nicht 30 % erreichten und beim 3-Naphthoyl-acetaldehyd überhaupt kein Umsetzungsprodukt isoliert werden konnte. Dabei wurden die Ausgangsprodukte stets nach der Herstellung und Reinigung sofort weiterverarbeitet.

Wie die Trimerisierung von Acetyl-acetaldehyd ²⁴⁾, Benzoyl- und p-substituierten Benzoyl-acetaldehyden ²⁷⁾ zu den Tri-acetyl- und Tri-benzoyl-benzolen zeigt,



ist die Hauptursache der Verharzung eine Kondensation der Aldehydgruppe einer Molekel mit der α -ständigen Methylengruppe einer zweiten. Durch den Substituenten in α -Stellung ist diese Kondensation behindert und daher erklärt sich die plötzlich so große Beständigkeit bei Vorhandensein einer Methylgruppe in α -Stellung.

Diese β -keto-aldehyde liegen zum größten Teil in der Enolform vor, geben alle Eisenchloridreaktion und sind daher besser als Hydroxymethylen-ketone zu bezeichnen. M.M. Bokadia und S.S. Deshapande ²⁸⁾ stellten an einer großen Zahl derartiger Verbindungen den verschieden hohen Enolgehalt durch Bromtitration fest.

Die Natriumsalze der Hydroxymethylenverbindungen

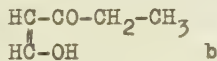
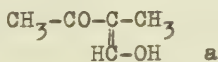
können fast ohne Ausnahme mit Hilfe einer Claisen'schen Esterkondensation aus dem entsprechenden Keton und Ameisensäureester unter Verwendung von Natrium oder Natriummethylat in guten Ausbeuten erhalten werden; Claisen selbst hat schon einige davon hergestellt.

Nun war uns beim Studium der einschlägigen Literatur aufgefallen, daß bei zwei Hydroxymethylenketonen die Ansichten der Autoren über die Struktur der Verbindungen auseinandergehen.

Während also bei der Formylierung symmetrischer Alkylketone wie Dimethyl- und Diäthylketon beide α -Stellungen jeder Verbindung gleichbegünstigt waren und auch zum selben Endprodukt führten, weiter bei Phenyl-alkylketonen (Acetophenon u. Propiophenon) die Einführung der Formyl-gruppe nur an einer α -Stelle möglich war und damit auch zu eindeutigen Hydroxymethylenketonen führte, war beim Methyl-äthylketon wie auch beim Methyl-isobutylketon der Angriffspunkt noch nicht eindeutig festgelegt. Man konnte nur annehmen, daß in beiden Fällen der Methylengruppe gegenüber der Methylgruppe der Vorzug gegeben würde, wie das auch bei anderen Beispielen (Benzyl-methylketon) der Fall war.

Beim Hydroxymethylen-methyl-äthylketon hatten zwar schon O. Diels und K. Ilberg ²⁹⁾ fast keinen Zweifel mehr über die Struktur gelassen, doch E. Benary ²⁶⁾ nahm bei dessen erneuter Herstellung an, daß die Kondensation an der Methylgruppe einsetzt, was zu falschen Annahmen von Ch. Barat ²⁷⁾ bezüglich seiner daraus hergestellten Pyridone führte.

E. Benary ³⁰⁾ verbesserte sich dann, daß das entstandene feste Produkt (a) zwar an der Methylengruppe kondensiert hatte, daß aber auch das Isomere (b) zu 20 % in Form des stets anwesenden Öls vorliegen mußte.



Schließlich stellten A.H. Tracy und R.C. Elderfield³¹⁾ fest, daß nur Produkt (a) entstanden sein konnte. Es war also sicher, daß das feste Produkt Substanz a war, dagegen konnte in dem Öl schnell verharzende Substanz b vorhanden sein.

Das nächste Homologe, das Methyl-propylketon dagegen gibt bei der Kondensation bereits nur mehr das Produkt an der Methylgruppe, wie E. Benary^{30,32)} zeigen konnte. Das entstehende Öl ist ziemlich unbeständig, was ein weiterer Hinweis sein dürfte, daß es sich tatsächlich um das Reaktionsprodukt mit der Methylgruppe handelt. Allerdings ist die Substanz noch nicht so eingehend untersucht worden, daß es nicht möglich ist, daß das beständigere Isomere noch in kleiner Menge in dem Öl vorhanden ist; wie es überhaupt wahrscheinlich ist, daß bei diesen Übergangsketonen auch das Isomere noch zum geringen Anteil entsteht und nur meist übersehen wird.

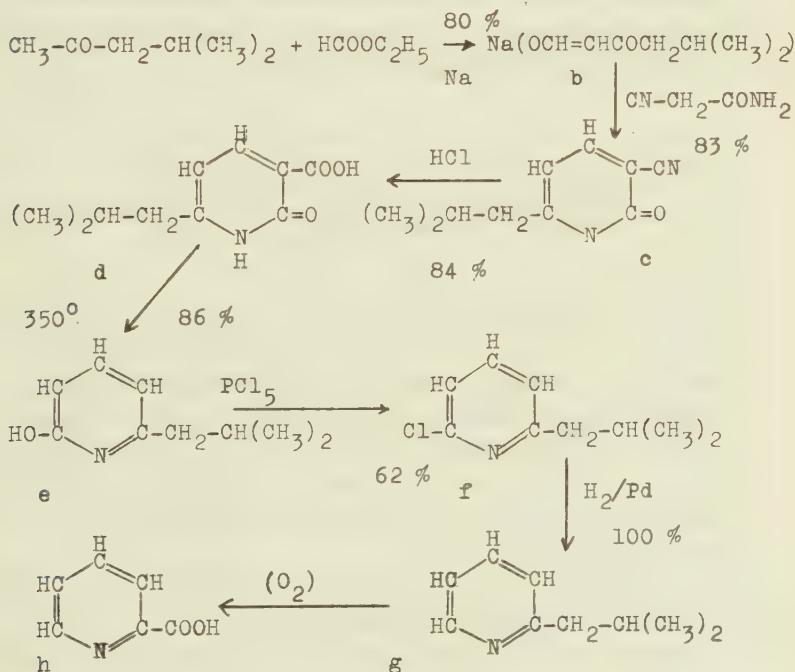
Beim Methyl-isobutylketon nun ist von den beiden α -Stellungen offensichtlich die Methylgruppe so begünstigt, daß hier bis jetzt nur das Kondensationsprodukt der Methylgruppe gefaßt werden konnte, also der Isovaleryl-acetaldehyd. Das Kondensationsprodukt an der Methylengruppe entsteht nachweislich nicht mehr.

Es deuten also alle Anzeichen darauf hin, daß die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe, je länger der eine Alkylrest des Ketons wird, immer mehr abnimmt und bald von der Reaktionsfreudigkeit der Methylgruppe überflügelt wird. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Untersuchungen von R.P. Mariella³³⁾, wonach bei rivalisierenden Methylengruppen stets die in der kürzeren Kette bevorzugt wird (z. B. beim Äthyl-n-butylketon). Allerdings gelten diese Regeln stets nur für Kondensationen mit dem gleichen Ester. Bei Verwendung anderer Ester können sich die Ergebnisse verschieben. So

kondensiert Methyl-äthylketon mit Oxalester nur an der Methylgruppe ³⁴⁾.

Daß oben wirklich der Isovaleryl-acetaldehyd entstanden ist und nicht der α -Isopropyl-acetaldehyd, zeigt vor allem schon die Unbeständigkeit der Verbindung. Sie wird meist als Natriumsalz verwendet und verharzt in freiem Zustand bald.

Zum Beweis, daß, entgegen der bis jetzt noch allgemein verbreiteten Ansicht, hier tatsächlich der Kondensation an der Methylgruppe der Vorzug gegeben wird, führt R.P. Mariella ³⁵⁾ eine Pyridinsynthese aus obiger Verbindung an, wobei er das Produkt auf bereits bekannte Verbindungen zurückführen kann, sodaß über den eingesetzten Isovaleryl-acetaldehyd keine Zweifel mehr bestehen. Mariella geht folgendermaßen vor:



Das Cyanopyridon (c), das er bei der Kondensation des Natriumsalzes des Hydroxymethylenketons (b) mit Cyanacetamid erhielt, wurde durch Verseifung mit konz. Salzsäure am Rückfluß in die Säure (d) übergeführt. Durch Erhitzen auf 350° wurde zum Pyridol (e) decarboxyliert. Mit Phosphorpentachlorid erhielt er daraus das entsprechende Chlorpyridin (f), das er mit Palladium zum 2-Isobutyl-pyridin (g) reduzieren konnte. Das Produkt war identisch mit dem von O. Diels und K. Alder ³⁶⁾ auf eindeutigen Weg hergestellten 2-Isobutylpyridin, ebenso wie die Chlorplatinate übereinstimmten. Die Oxydation des 2-Isobutyl-pyridins mit Permanganat lieferte Picolinsäure.

Nach diesem eindeutigen Strukturbeweis konnten wir die Formel als genügend sicher ansehen und auf einen weiteren Beweis unsererseits durch Abbaureaktionen an den entstandenen Thiophen-derivaten oder ihre Synthese auf einem anderen Weg verzichten.

I. Umsetzung der β -Keto-aldehyde mit

Thioglykolsäure und ihren Estern

Der Primärvorgang zur Bildung von Mercaptalen besteht in der Anlagerung von einer Molekel mit der SH-Gruppe an den Aldehyd unter Bildung des Halbmercaptals ³⁷⁾. Die weitere Umsetzung des Halbmercaptals ist eine ausgesprochene Gleichgewichtsreaktion, die sich nur in Gegenwart von Wasserstoffionen vollzieht. Dabei ist zu vermerken, daß die Reaktion sehr viel leichter geht als bei den entsprechenden Acetalen.

Bei Gegenwart von Salzsäure oder wasserfreiem Zinkchlorid entstehen direkt die Mercaptale.

J. Bongartz ¹⁷⁾ setzte bereits Aldehyde mit Thioglykol-

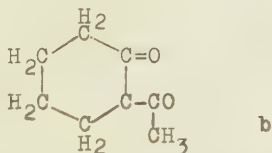
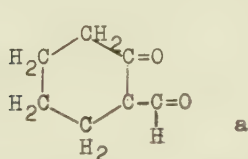
säure um und erhielt rasch und unter starker Wärmetönung die Mercaptale. Allerdings kristallisierten diese Produkte zuweilen nicht, wie wir selbst auch bereits feststellten (S. 13).

Für neuere umfassende Literatur siehe I. I. Ritter ³⁸⁾. Die Mercaptale sind im Gegensatz zu den Acetalen gegen Säuren sehr beständig und lassen sich zu den Aldehyden nur mit Hilfe von HgCl_2 ³⁹⁾ wieder aufspalten. Gegen Alkalien sind sie gewöhnlich wie die Acetale beständig.

Unbeständig jedoch sind sie dann, wenn in β -Stellung eine Ketogruppe ist und ergeben dann ungesättigte Thioäther bzw. bei Verwendung von Carbomethoxymethylmercaptalen Ringschluß zu Thiophenderivaten, wie im weiteren Verlauf dieser Arbeit gezeigt wird.

Die Umsetzung von Aldehyden mit Thioglykolsäure erfolgt viel leichter als bei Ketonen, sodaß hier durchwegs katalytische Mengen von Säure (1 Tropfen konz. Salzsäure) genügten, um sofort die Reaktion unter starker Erwärmung einzuleiten, zuweilen gar keine Säure nötig war, da die Acidität der Thioglykolsäure ausreichte, während bei Ketonen mit einem Tropfen Salzsäure meist nichts passierte und gasförmige HCl eingeleitet werden mußte.

Typische Beispiele dafür waren das 1-Hydroxymethylen-cyclohexanon-(2) (a) und das entsprechende β -Diketon, das 1-Acetyl-cyclohexanon-(2) (b).



Während schon beim Mischen von 1-Hydroxymethylen-cyclohexanon-(2) und Thioglykolsäure nach kurzer Zeit Reaktion unter Temperaturerhöhung von 20 auf 80° eintrat, erwärm-

te sich bei gleichlaufenden Versuchen von H. Fießelmann und E. Gründl ⁴⁰⁾ die Mischung aus 1-Acetyl-cyclohexanon-(2) (b) und Thioglykolsäure selbst mit einigen Tropfen Salzsäure nicht und konnte erst durch kurzzeitiges Erhitzen mit katalytischen Mengen Salzsäure bzw. durch Einleiten von HCl-Gas zur Reaktion gebracht werden.

Die Veresterung der entstandenen Mercaptale führten wir nicht mit HCl-Gas durch, da hierbei meist tiefe Verfärbungen eintraten. Wir kamen zum selben Ergebnis ohne Verfärbung unter Verwendung von 73 %igem Methanol und konz. H_2SO_4 . Bei einem 0,2 molaren Ansatz waren die besten Mengen 80 ml Methanol, 30 ml Wasser und 4 ml konz. Schwefelsäure. Die Ausgangsprodukte mit den beiden Carboxylgruppen sind dabei in dieser Mischung sehr leicht löslich, während der entstehende Methylester wegen seiner viel geringeren Löslichkeit in diesem wasserhaltigen Methanol bald als ölige Schicht ausfällt und so dauernd aus dem Gleichgewicht gezogen wird. Gewöhnlich trübte sich die klare Lösung nach ein bis vier Stunden unter Trennung in 2 Schichten und nach einem Tag konnte beim Aufarbeiten der Ester in hoher Ausbeute erhalten werden. Dabei wurden natürlich beide Schichten aufgearbeitet, obwohl es stets aussah, als ob vollkommene Entmischung eingetreten wäre. So wurden in einem Beispiel mit 92 %iger Veresterung 63 g Öl abgelassen, das nach dem Waschen noch 46 g Ester ergab, während die Methanolschicht noch 18 g des Öles enthielt. Es waren also 72 % ausgefallen und noch 28 % im Methanol gelöst.

Daß die Veresterung dieser Mercaptale so leicht vor sich geht, konnte öfter, u. a. am Beispiel des α -[(Carboxy-methylmercapto)-methylen]-acetessigsäuremethylesters (LXX) bei der Herstellung des 2,4-Dinitrophenylhydrazons festgestellt werden. Nach dem Absaugen des roten Niederschlages erwies er sich als 2-4-Dinitrophenylhydrazon des Esters LXVIII, das wir bereits hergestellt hatten. In der schwefelsauren methanolischen

Lösung war also schnell Veresterung eingetreten.

Die Herstellung der ungesättigten Thioäther gelang in sehr guter Ausbeute ohne Lösungsmittel aus den Hydroxymethylenverbindungen und einmolaren Mengen Thioglykolsäureester unter Zusatz von 1 Tr. konz. Salzsäure. Dabei trat meist Selbsterwärmung ein, zuweilen mußte etwas erhitzt werden. Nach dem Abziehen des ausgeschiedenen Wassers (Trübung) wurden beim anschließenden Destillieren die ungesättigten Thioäther in hohen Ausbeuten erhalten.

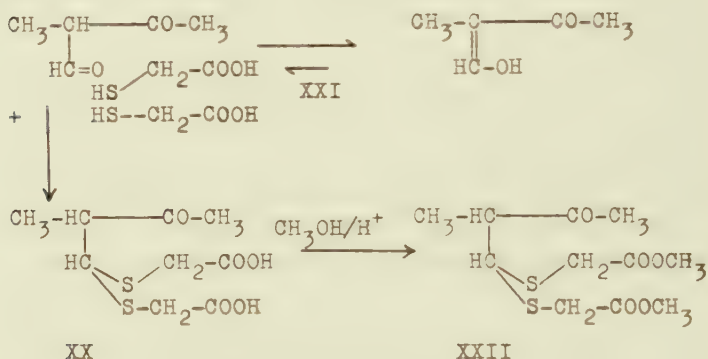
Die hier noch freie Ketogruppe konnte immer mit schwefelsaurer methanolischer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung nachgewiesen werden. Die Umsetzungen wurden an einigen Beispielen quantitativ durchgeführt, um vergleichende Ausbeutebestimmungen machen zu können. Die Ausbeuten lagen dabei stets über 70 % und waren natürlich etwas abhängig von der Löslichkeit in Methanol.

1) Reaktionen des Hydroxymethylen-methyl-äthylketons mit Thioglykolsäure und Thioglykolsäuremethylester

Aus Methyl-äthylketon erhielten wir durch Esterkondensation mit Ameisensäuremethylester nach O. Diels und K. Ilberg ²⁹⁾ ein fast ganz erstarrendes Öl, das nach dem Abpressen in wenig Äther aufgeschlämmt und abgesaugt wurde. So erhielten wir das Hydroxymethylen-methyl-äthylketon in sehr reinen Nadeln und verarbeiteten es stets gleich weiter zu den Mercaptalen.

Wir fügten die doppelmolare Menge wasserfreier Thioglykolsäure zu der Hydroxymethylenverbindung, wobei nach anfänglicher Abkühlung die Kristalle unter Erwärmung von 25 auf 50° sich lösten. Bei Zufügung von 1 Tr. Salzsäure verlief die Reaktion schneller. Das dicke Öl konnte jedoch auch nach einer Woche nicht kristallin erhalten

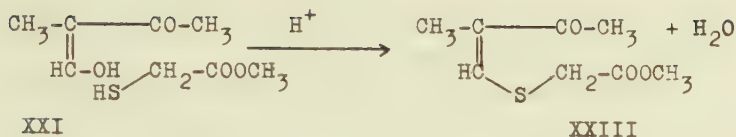
werden. Auch bei einem Ansatz unter Einleiten von HCl-Gas bei Eiskühlung erstarrte das 1,1-Bis-(Carboxymethylmercapto)-2-methyl-butanon-(3) (XX) nicht. So wurde gleich mit 73 %igem Methanol und konz. Schwefelsäure verestert und das 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-2-methylbutanon-(3) (XXII) in 88 %iger Rohausbeute erhalten, bezogen auf die Hydroxymethylenverbindung (XXI).



Mit 0,1 Mol Thioglykolsäuremethylester und 2 Tropfen konz. Salzsäure erhielten wir aus der Hydroxymethylenverbindung (0,1 Mol) nach kurzem Erwärmen den ungesättigten Thioäther (XXIII). Das 2-[(Carbomethoxymethylmercapto)-methylen]-butanon-(3) siedete bei 144 - 146°/0,4 mm (78 % Ausbeute). Das Öl erstarrte und gab feine Stäbchen vom Schmp. 31° (Methanol).

Mit methanolischer schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ^{aus XXIII} ⁺⁾ erhielten wir sofort einen roten Niederschlag. Das entstandene 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte aus Butylacetat in Form tiefer glänzender Schuppen vom Schmp. 205 - 206°.

⁺⁾ "methanolische schwefelsaure 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung" in dieser Arbeit abgekürzt als DNP-Lösung

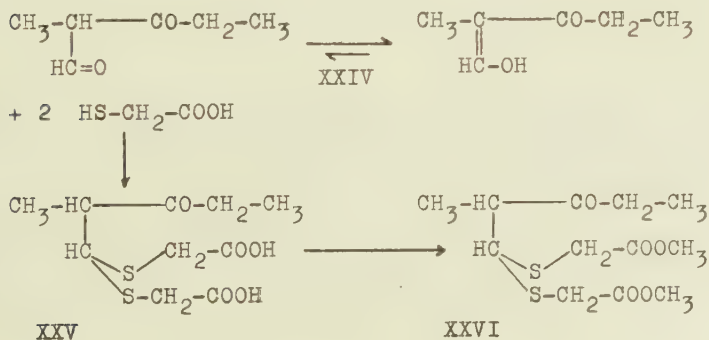


2) Reaktionen des Hydroxymethylen-diäthylketons
mit Thioglykolsäure und Thioglykolsäuremethylester

Die aus Diäthylketon und Ameisensäuremethylester nach L. Claisen und L. Meyerowitz ²⁴⁾ erhaltene Hydroxymethylenverbindung (XXIV) erstarrte nach dem Destillieren im Vakuum zu dicken Tafeln vom Schmp. 40°.

Wir schmolzen 0,2 Mol der frisch bereiteten Hydroxymethylenverbindung und versetzten mit 0,4 Mol frisch destillierter wasserfreier Thioglykolsäure. Dabei stieg die Temperatur rasch von 25 auf 55°, mit 1 Tr. konz. Salzsäure ging die Reaktion noch schneller. Das entstandene dicke Öl des 1,1-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-2-methyl-pentan-3) (XXV) wurde nicht kristallin.

Die Veresterung mit 73 %igem Methanol lieferte das 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-2-methyl-pentan-3) (XXVI) als ebenfalls dickes Öl in einer Rohausbeute von 90 %, bezogen auf die Hydroxymethylenverbindung.



Destillation am Hochvakuum führt unter Zersetzung zum ungesättigten Thioäther XXVII.

Thioglykolsäuremethylester liefert mit der Hydroxymethylenverbindung XXIV in 69 %iger Ausbeute den ungesättigten Thioäther XXVII als hellgelbes Öl. Das 2-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-pentanon-(3) siedet bei $133^{\circ}/0,1$ mm.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXVII erhielten wir in Form kupferroter Schuppen, die (aus Essigester) bei $161 - 162^{\circ}$ schmolzen.

3) Reaktionen des Hydroxymethylen-cyclohexanons mit Thioglykolsäure und deren Estern

Nach K.v. Auwers ⁴¹⁾ erhielten wir durch Esterkondensation aus Cyclohexanon und Ameisensäuremethylester das 1-Hydroxymethylen-cyclohexanon-(2) (XXVIII) als farbloses Öl.

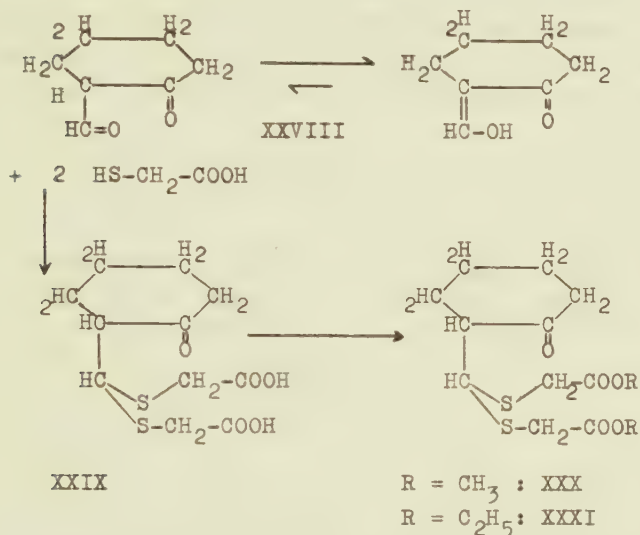
0,2 Mol dieses Öles vermischten wir mit 0,4 Mol wasserfreier Thioglykolsäure. Dabei trat sofort Reaktion ein unter Erwärmung von 25 auf 75° . Das zähe gelbe Harz erstarrte nach einem Tag, beim Animpfen mit Kristallen bereits innerhalb einer Stunde. Die Ausbeute an 1-[Bis-(Carboxymethylmercapto)-methyl]-cyclohexanon-(2) (XXIX) war fast quantitativ. Die Kristallklumpen (aus Essigester) schmolzen etwas unscharf von $119 - 123^{\circ}$.

Bei der Veresterung des etwas gewaschenen Produkts mit 73 %igem Methanol erhielten wir den entsprechenden Ester XXX in 95 %iger Rohausbeute als dickes Öl, das beim Destillieren am Hochvakuum vollkommen zersetzt wird unter Bildung des ungesättigten Thioäthers XXXII.

Mit Äthanol erhielten wir den entsprechenden Äthylester XXXI in 92 %iger Ausbeute.

Beide Ester gaben mit DNP-Lösung nach einigen Minuten

ein öliges 2,4-Dinitrophenylhydrazon, das nicht kristallin wurde.



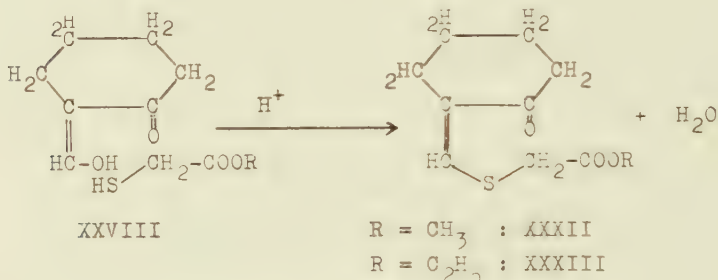
Beim Mischen von Thioglykolsäuremethylester mit der Hydroxymethylenverbindung und einem Tr. konz. Salzsäure ergab sich eine Temperaturerhöhung von 20 auf 40° und beim anschließenden Destillieren erhielten wir das 1-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-cyclohexanon-(2) (XXXII) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 82 % d. Th. mit dem Siedepunkt 150 - 155°/0,05 mm. Es trat allerdings dauernd etwas Rauchentwicklung auf (Zersetzung).

Mit DNP-Lösung konnten wir sofort einen dicken dunklen, fast schwarzen Niederschlag erhalten. Aus Essigester kristallisierte das 2,4-Dinitrophenylhydrazon in tiefvioletten, permanganatfarbenen rautenförmigen Kristallen vom Schmp. 145 - 146°.

Bei Verwendung des Äthylesters erhielten wir den entsprechenden ungesättigten Thioäther XXXIII in 77 %iger

Ausbeute als gelbliches Öl vom Sdp. $160^{\circ}/0,05$ mm, hier jedoch unter stärkerer Zersetzung.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon entstand auch hier sofort und ergab aus Essigester feine verfilzte schwarz-violette Nadelchen vom Schmp. $131 - 132^{\circ}$.



Sehr interessant war folgender Versuch:

Wurde der destillierte ungesättigte Thioäther XXXII mit molaren Mengen Thioglykolsäuremethylester und 2 Tr. Piperidin kurzzeitig erhitzt, so entstand beim Versetzen der Lösung mit DNP-Lösung keine Fällung mehr, während vor der Zugabe des Thioglykolsäureesters sofort ein fester violetter Niederschlag entstanden war. Nach einiger Zeit fiel ein rotes öliges 2,4-Dinitrophenylhydrazon aus, wie wir es bei den Mercaptalen erhalten hatten. Es war also kein ungesättigter Thioäther mehr in der Lösung.

4) Reaktionen des Hydroxymethylen-propiophenons mit Thioglykolsäure und Thioglykolsäuremethylester

Die benötigte Hydroxymethylenverbindung (XXXIV) des Propiophenons wurde nach L. Claisen und L. Meyerowitz ²⁴⁾ hergestellt. Das feste Produkt wurde in wenig heißem Methanol umkristallisiert und so in feinen farblosen

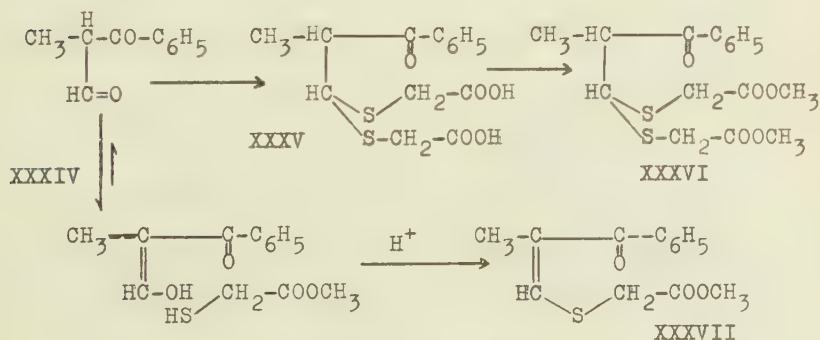
Nadeln erhalten (Schmp. 118 - 119°).

0,2 Mol davon wurden mit 0,4 Mol wasserfreier Thio-
glykolsäure versetzt und durch Erwärmen etwas in Lösung
gebracht. Mit 2 Tropfen konz. Salzsäure löste sich al-
les unter Temperaturanstieg . Dasselbe wurde erreicht
durch Einleiten von HCl-Gas bei Eiskühlung. Das zähe Öl
des β,β -Bis-(Carboxy-methylmercapto)- α -methyl-propio-
phenon (XXXV) konnte jedoch nicht zur Kristallisation
gebracht werden.

Die Veresterung führte zum β,β -Bis-(Carbomethoxy-
methylmercapto)- α -methyl-propiophenon (XXXVI) , einem
dicken, hellgelben Öl, in 83 %iger Rohausbeute.

Aus der Hydroxymethylenverbindung mit 1 Mol Thiogly-
kolsäuremethylester erhielten wir den ungesättigten
Thioäther XXXVII als hellgelbes dickes Öl bei 180°/0,1 mm
in 76 %iger Ausbeute. Das α -[(Carbomethoxy-methylmer-
capto)-methylen]-propiophenon erstarrte vollkommen zu
groben Tafeln vom Schmp. 66 - 67° (Methanol).

Mit DNP-Lösung erhielten wir daraus erst nach 1 Std.
einen Niederschlag. Die roten Blättchen des 2,4-Dinitro-
phenylhydrazons schmolzen bei 135°. - Es ist möglich,
daß der ungesättigte Thioäther zunächst in der cis-Form
vorliegt, wo die Reaktionsfähigkeit der Ketogruppe weit-
gehend behindert ist und erst nach Umlagerung Reaktion
eintreten kann.



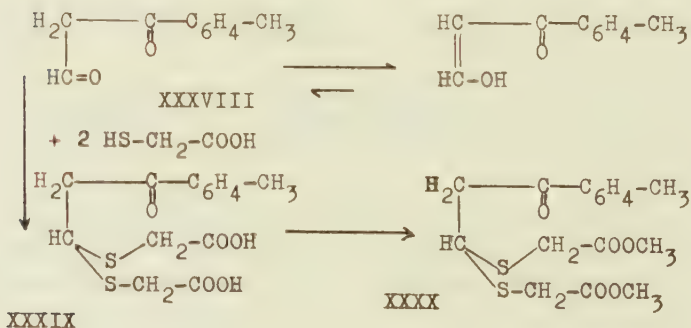
5) Reaktion des Hydroxymethylen-(p-methyl)-
acetophenons mit Thioglykolsäure

Nach E. Benary ²⁶⁾ bekamen wir aus p-Methyl-acetophenon und Ameisensäuremethylester das (Hydroxymethylen-methyl)-p-tolyl-keton in schlechter Ausbeute, der größte Teil verharzte. Aus Petroläther erhielten wir gelbe Blättchen (Schmp. 40 - 41°).

Diese Hydroxymethylenverbindung XXXVIII (0,1 Mol) wurde sofort mit 0,2 Mol frisch destillierter wasserfreier Thioglykolsäure und 2 Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Nach 2 Min. war die Temperatur von 15 auf 50° gestiegen und die Kristalle hatten sich gelöst. Nach einigen Tagen erstarrte das dicke Harz vollkommen. Die Rohausbeute an β,β-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-(p-methyl)-propiophenon (XXXIX) ist nahezu quantitativ. Aus Essigester/Petroläther erhielten wir farblose, undefinierte Kristalle vom Schmp. 106 - 108°.

Die Veresterung des Rohprodukts ergibt eine Rohausbeute von 85 % d. Th. an β,β-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-(p-methyl)-propiophenon (XXXX), einem dicken gelben Öl.

Mit DNP-Lösung ergab dieser Ester ein rotes öliges Produkt, das nicht fest wurde.

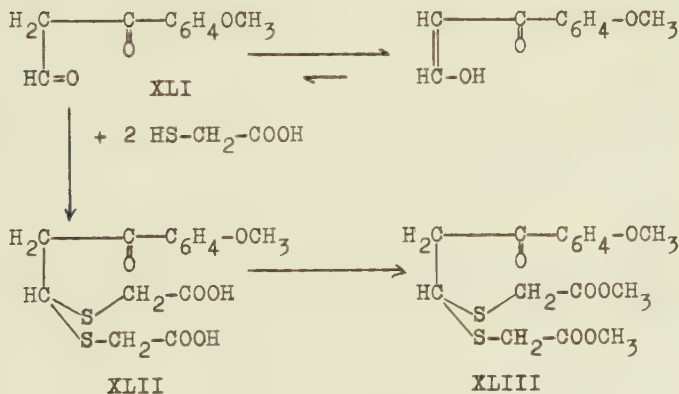


6) Reaktion des Hydroxymethylen-(p-methoxy)-acetophenons mit Thioglykolsäure

Die auf obige Art nach E. Benary ²⁶⁾ aus p-Methoxy-acetophenon erhaltene Hydroxymethylenverbindung XXXXI (starke Verharzung) gab aus Petroläther große hellgelbe glänzende Blättchen vom Schmp. 50 - 51°.

Diese (0,1 Mol) wurden sofort mit 0,2 Mol wasserfreier Thioglykolsäure und 2 Tr. konz. Salzsäure versetzt, wobei sich unter Erwärmung von 15 auf 55° alles löste. Nach einigen Tagen erstarrte das dicke gelbe Öl. Die Ausbeute an β,β-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-(p-methoxy)-propiophenon (XXXXII) ist fast quantitativ. Aus Essigester / Petroläther erhielten wir farblose unregelmäßige Kristalle vom Schmp. 110 - 112°.

Die Veresterung ergab das β,β-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-(p-methoxy)-propiophenon (XLIII) in 94 %iger Ausbeute in Form eines dicken gelben Öles.



Eine Übersicht der in diesem Kapitel I dargestellten ungesättigten Sulfide befindet sich in Tabelle 6.

II. Umsetzung von β -Keto-aldehyd-acetalen

mit Thioglykolsäureestern

Um nun auch den wenig beständigen Benzoyl-acetaldehyd und den aus Isobutylketon herstellbaren zersetzlichen Isovaleryl-acetaldehyd für unsere späteren Ringschlußreaktionen heranziehen zu können, entschlossen wir uns, von vorneherein diese Hydroxymethylenverbindungen zur Stabilisierung in die entsprechenden Acetale überzuführen. Wir hofften dabei, fußend auf bereits vor einiger Zeit im hiesigen Laboratorium von H. Fießelmann und F. Hörndler⁴²⁾ sehr erfolgreich durchgeführten Umacetalisierungen des Glyoxal-tetraacetals mit H-Ionen, daß wir die Thioglykolsäure sowie deren Ester an Stelle des vorhandenen Alkohols einführen konnten.

Wie wir bereits bei der Mercaptalbildung feststellten, reagiert die SH-Gruppe mit den Aldehyden wesentlich rascher als die alkoholische OH-Gruppe und mit starker Wärmetönung. Außerdem sind die Mercaptale im Gegensatz zu den Acetalen selbst gegen Säuren sehr beständig. So konnten wir sogar erwarten, daß diese Umacetalisierung mit der SH-Gruppe noch besser ging als mit der OH-Gruppe bei den Alkoholen.

Bei den Arbeiten über das Glyoxal-tetraacetal war festgestellt worden, daß der Siedepunkt des in Freiheit gesetzten Alkohols mindestens 40° tiefer sein mußte als der des eingesetzten höheren, um ein vollständiges Abdestillieren des freiwerdenden Alkohols und damit vollständige Umsetzung zu gewährleisten.

Bei uns betrug der Unterschied in den Siedepunkten des Methanols (65°) und des Thioglykolsäuremethylesters (147°) sogar 82° . Aber selbst in Fällen, wo nicht erhitzt und der frei werdende Methylalkohol nicht abdestilliert

oder sogar in methanolischer Lösung gearbeitet wurde, waren die Ausbeuten fast quantitativ. Ja zuweilen war es nicht einmal nötig, einen Tropfen Salzsäure als Katalysator zuzufügen, da anscheinend die Acidität der SH-Gruppe genügte. Diese große Elektronenaffinität des Schwefels, damit verbundene viel stärkere Abstoßung des Protons in der SH-Gruppe als in der OH-Gruppe und damit weit höhere Acidität - z. B. wird Thioglykolsäureanilid glatt von wässriger Lauge gelöst und fällt mit verdünnter Säure wieder quantitativ aus, da es wasserunlöslich ist - führt also zu einer verblüffenden Reaktionsfähigkeit der Mercaptane bzw. hier der Thioglykolsäureabkömmlinge.

Sehr zustatten kam uns bei den Vorversuchen zum Studium der Umacetalisierung ein in technischem Ausmaß zugängliches Dimethylacetal, nämlich das des Acetyl-acetaldehyds, das uns freundlicherweise von den Chemischen Werken Hüls AG in Marl ⁴⁾ in größerer Menge zur Verfügung gestellt wurde. Dieses gut aus Diacetylen, Methanol und Wasser erhältliche Acetal wurde bereits in neuerer Zeit zu einer ganzen Zahl von Reaktionen herangezogen, wie W. Franke und H. Kraft ⁴⁵⁾ berichten. Durch unsere guten Erfahrungen mit d i e s e m Acetal wurden wir eigentlich erst dazu ermutigt, auch andere, in freiem Zustand unbeständige Ketoaldehyde in ihrer Acetalform umzusetzen.

1) Reaktionen des Acetyl-acetaldehyd (bzw. β -Keto-butyrinaldehyd)-dimethylacetals mit Thioglykolsäure, deren Estern und Aniliden

0,2 Mol des frisch destillierten Acetals XLIV wurde

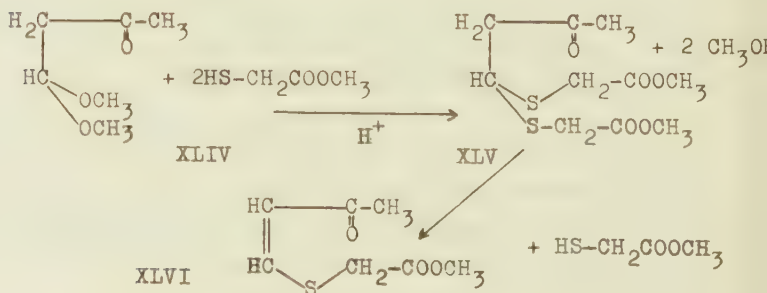
⁴⁾ Wir möchten an dieser Stelle Herrn Dr. W. Franke dafür unseren besten Dank sagen.

mit 0,4 Mol Thioglykolsäuremethylester gemischt und 1 Tr. konz. Salzsäure zugefügt. Die Temperatur stieg dabei innerhalb von etwa 10 Min. von 20 auf 30° an. Wurde im Wasserbad bis 100° erhitzt, so siedeten etwa 80 % des freigesetzten Methanols bei 65 - 70° ab. Im schwachen Wasserstrahlvakuum konnten noch etwa 15 % erhalten werden, der Rest ging in die Pumpe.

Wurde die Mischung ohne Salzsäure auf 100° erwärmt, so passierte nichts. Beim Zufügen von 1 Tr. Salzsäure geriet die Substanz nach etwa 1 Min. in starkes Sieden und es destillierten ebenfalls etwa 80 % Methanol ab. So konnten bei den meist halbmolaren Ansätzen mit 1 Tr. Salzsäure innerhalb von 1 Std. im Wasserbad stets etwa 25 g (80 %) Methanol erhalten werden und weitere 15 % durch Anlegen von Vakuum bis 150 mm.

Bei 12 mm kam nur noch eine kleine Menge Thioglykolsäuremethylester. Zurück blieb in 97 %iger Ausbeute ein gelbes dickes Öl (XLV).

Beim Versuch, dieses Öl am Hochvakuum zu destillieren, zersetzte es sich unter Rauchentwicklung (Abspaltung von Thioglykolsäuremethylester), wobei der ungesättigte Thioäther zusammen mit dem Thioglykolsäureester von etwa 100 - 140°/0,6 mm (etwa 100° tiefer als die Ölbadtemperatur) überging. Das [(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-aceton (XLVI) zeigte bei erneuter Destillation einen Siedepunkt von 116 - 118°/0,1 mm.



Schließlich konnte bei gutem Ausgangsvakuum noch bei etwa 185°/0,6 mm unter Rauchentwicklung ein dickes gelbes Öl erhalten werden, das das Mercaptal 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-butanon-(3) (XLV) darstellte. In der Kühlfalle fand sich sehr viel abgespaltener Thioglykolsäureester.

Daß es sich wirklich um das Mercaptal und nicht etwa überhitzten ungesättigten Thioäther handelte, zeigte uns die Umsetzung mit DNP-Lösung. Während nämlich der abgespaltene Thioäther XLVI sofort ein festes rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 133 - 134° (lange rote Nadeln) gab, erhielten wir vom Mercaptal XLV erst nach einiger Zeit nur ein rotes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Bei Tiefkühlung wurde es zwar kristallin, erschien aber bei Zimmertemperatur wieder ölig. Setzten wir das nicht destillierte Umsetzungsprodukt mit DNP-Lösung um, so entstand nach einiger Zeit das gleiche Öl, eine Bestätigung zugleich dafür, daß vor der Destillation noch kein Abspaltungsprodukt vorhanden war.

Daß Mercaptale meist ölige 2,4-Dinitrophenylhydrazone ergeben, konnten wir bei mehreren unserer Produkte feststellen. Zuweilen gaben sie überhaupt keine Umsetzung, nie entstand aber ein festes Produkt.⁺⁾

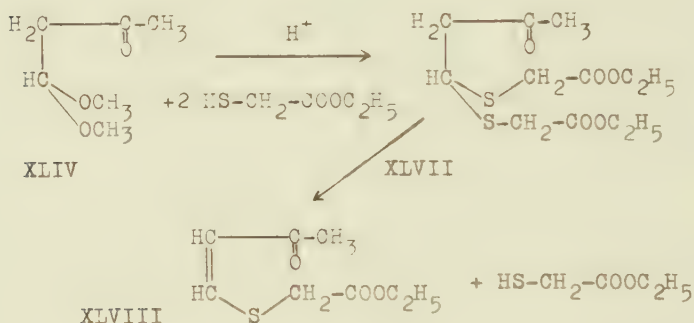
Mit Thioglykolsäure-äthylester konnte auf dieselbe Weise umacetalisiert werden und wir gelangten so in 98 %iger Rohausbeute zu einem gelben Öl, dem 1,1-Bis-(Carbäthoxy-methylmercapto)-butanon-(3) (XLVII).

Destillation am Hochvakuum führte auch hier unter dauernder Zersetzung zum ungesättigten Thioäther, im

⁺⁾ Als einmal bei einem Mercaptal nach einiger Zeit ein fester Niederschlag entstand, handelte es sich um das Umsetzungsprodukt des ungesättigten Thioäthers, der sich durch Abspaltung von Thioglykolsäureester gebildet hatte.

Gemisch mit Thioglykolsäureäthylester, das bei 120 - 140°/0,4 mm überging. Das [(Carbathoxy-methylmercapto)-methylen]-aceton siedete bei erneuter Destillation bei 123°/0,1 mm. (XLVIII).

Mit DNP-Lösung erhielten wir aus XLVIII sofort einen roten Niederschlag. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte aus Äthanol in Form tiefroter Nadelchen vom Schmp. 121°.



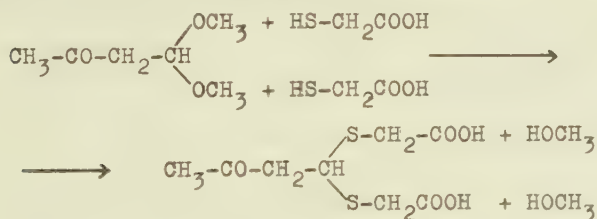
Zur Weiterverarbeitung zum Thiophenderivat ist jedoch eine Destillation der Mercaptale nicht nötig, da die Umacetalisierungsprodukte in sehr reiner Form anfallen. Dadurch ist der später beschriebene Weg zum Thiophenderivat äußerst bequem und man spart die zeitraubende Mercaptalbildung aus dem Aldehyd und Thioglykolsäure und anschließende Veresterung samt Aufarbeitung. Wie sich zeigte, ist zum vollkommenen Umacetalisieren nicht nötig, das Methanol abzudestillieren; es genügt ein halbstündiges Erhitzen auf 100°, gleichgültig ob mit oder ohne Rückfluß, denn die Ausgangsprodukte siedeten erst bei etwa 150° und zurückbleibendes Methanol schadet nichts.

Um nun aber vergleichende experimentelle Aussagen über die Ausbeuten machen zu können, führten wir eine Reihe von Umacetalisierungen durch, bei denen feste End-

produkte entstehen mußten und deren Ausbeuten wir bestimmen konnten.

Als erstes versuchten wir die Umsetzung mit Thioglykolsäure. Bei 0,1 molarem Ansatz ergab 1Tr. Salzsäure eine Temperaturerhöhung von 20 auf 50° und die Mischung wurde dickflüssig. Jedoch konnte das zähe Öl mit keinem Mittel zur Kristallisation gebracht werden. Genausowenig wurde ein Ansatz kristallin, der in der Kälte mit gasförmiger HCl durchgeführt wurde.

Erst als wir in der Hitze nur wenig Methanol abdestillieren konnten, wurde uns klar, daß ja bei der Reaktion genau molare Mengen an Methanol entstanden, wie sie zur Veresterung der Säure nötig waren. Bei der leichten Veresterbarkeit der Mercaptale trat natürlich in dem salzsäuren Medium gleich eine teilweise Veresterung ein, so daß der Erstarrungspunkt der noch vorhandenen freien Säure durch den flüssigen Ester so herabgedrückt wurde, daß sie nicht mehr kristallin zu erhalten war. Beim längeren Stehen wurde natürlich wegen der fortschreitenden Veresterung die Wahrscheinlichkeit, festes Produkt zu fassen, immer geringer.



Um diesem Übelstand abzuhelpen, verwendeten wir statt der Thioglykolsäure deren Anilide.

Die Darstellung dieser Anilide, die leicht an der SH-Gruppe oxydierbar sind und sich beim längeren Liegen an der Luft in die Disulfide umwandeln ⁺⁾ , wurde aus

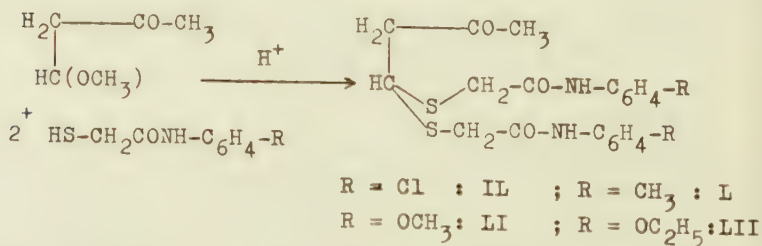
⁺⁾ Mit Bromwasser oder Eisenchloridlösung erfolgt dies sofort und quantitativ.

den Komponenten unter aceotroper Wasserabscheidung in einer Umlaufapparatur vorgenommen, wie dies im praktischen Teil näher beschrieben ist.

Die frisch bereiteten Thioglykolsäure-Anilide setzen wir nun mit unserem β -Ketobutyraldehyd-dimethylacetal um. Meist wurde bei 0,25 molaren Ansätzen mit 10 Tr. konz. Salzsäure und 100 ml Benzol eine Viertelstunde auf der Heizplatte zum Sieden erhitzt, wobei Methanol mit etwas Benzol wegsiedete. Dabei ging das jeweilige Anilid stets in Lösung und diese färbte sich gelb bis rot. Bei der Abkühlung erstarrte der ganze Kolbeninhalt.

Es wurden auch Ansätze in Toluol gemacht (wobei das entstandene Methanol wieder fast quantitativ abdestilliert werden konnte), Ansätze im Schmelzfluß und schließlich solche mit Methanol als Lösungsmittel. Der Kristallkuchen wurde immer in etwa 250 ml Äther aufgeschlämmt und abgesaugt. Die Ausbeuten an den fast farblosen reinen Kristallen bewegten sich dabei zwischen 80 und 90 %, je nach der Löslichkeit in dem Äther-Benzol-Gemisch. Man kann die Rohausbeute als fast quantitativ bezeichnen.

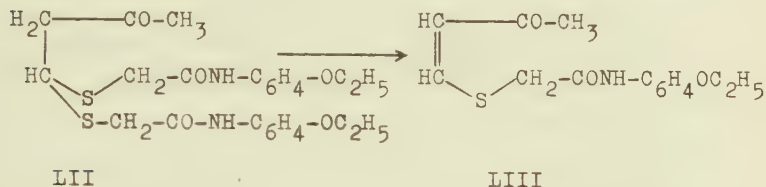
Während die Umsetzungsprodukte mit Thioglykolsäureestern noch ölige 2,4-Dinitrophenylhydrazone gaben, ist hier die Ketogruppe überhaupt nicht mehr nachzuweisen.



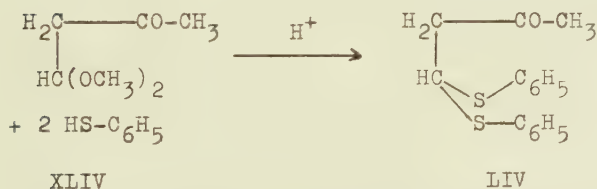
Die Anilide sind farblose Substanzen, die meist nur in höher siedenden Lösungsmitteln wie n-Butanol löslich waren und darin umkristallisiert wurden.

Sie lassen sich leicht und in guter Ausbeute durch

Erhitzen mit methanolischer Kalilauge in die zugehörigen ungesättigten Sulfide überführen, wie am Beispiel des Phenetidids gezeigt wurde.



Nun wurde das Acetal schließlich noch mit Thiophenol umgesetzt, um dessen Reaktionsweise im Vergleich zum Thioglykolsäureester kennenzulernen. Dabei erhielten wir ähnliche Ergebnisse wie dort, es siedeten also bei 100° nach Zusatz von 2 Tr. Salzsäure aus einem 0,1 molaren Ansatz mit Leichtigkeit etwa 80 - 90 % Methanol ab. Im Gegensatz zum Thioglykolsäureester jedoch konnten wir hier das Reaktionsprodukt bei 177°/0,2 mm in einer Ausbeute von 71 % destillieren und es entstand nur wenig ungesättigter Thioäther.



Daß bei all diesen Verbindungen tatsächlich Umacetalisierung und nicht Reaktion mit der freien Ketogruppe eingetreten ist, konnte später bei den Ringschlüssen zu den entsprechenden Thiophenderivaten bewiesen werden, worauf dort näher eingegangen wird.

Eine Zusammenstellung der durch Umacetalisierung

entstandenen Verbindungen findet sich in der folgenden Tabelle.

T a b e l l e 5

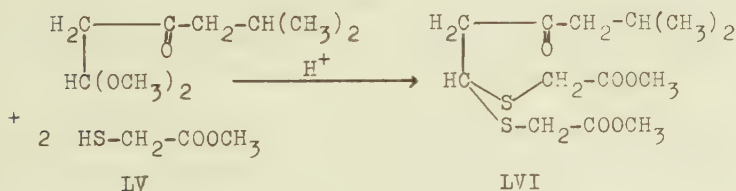
Aus dem B-Keto-butyrinaldehyd-dimethylacetal dargestellte Mercaptale

	Komponente	Reaktionsprodukt $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CH}\begin{smallmatrix} \text{S-R} \\ \text{S-R} \end{smallmatrix}$	Ausb.	Sdp. Smp.
1	Thioglykolsäure-methylester	R = (XLV) $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$	97 % roh	Sdp. 185°/0,6
2	Thioglykolsäure-äthylester	R = (XLVII) $\text{CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$	98 % roh	Sdp. ---
3	Thiophenol	(LIV) R = C_6H_5	71 %	Sdp. 177°/0,2
4	Thioglykolsäure-p-chloranilid	R = (IL) $\text{CH}_2\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$	78 %	Smp. 178°
5	Thioglykolsäure-p-toluidid	R = (L) $\text{CH}_2\text{CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	81 %	Smp. 160°
6	Thioglykolsäure-p-anisidid	$\text{CH}_2\text{-CONH-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ R = (LI)	95 %	Smp. 144°
7	Thioglykolsäure-p-phenetidid	R = (LII) $\text{CH}_2\text{CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-OC}_2\text{H}_5$	82 %	Smp. 143°

2) Reaktion des Isovaleryl-acetaldehyd-dimethyl-
acetals mit Thioglykolsäuremethylester

Dieses Acetal LV wurde nach einem kombinierten Verfahren hergestellt. Zuerst das Natriumsalz auf dem üblichen Weg nach R.P. Mariella ³⁵⁾ durch Claisenkondensation aus Methyl-isobutylketon mit Ameisensäuremethylester. Schließlich wurde das Natriumsalz nach E. E. Royals ⁴⁴⁾ mit methanolischer HCl zum Dimethylacetal weiterverarbeitet.

Nun wurden an der farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 2,5 70° die Umacetalisierungen mit Thioglykolsäuremethyl- ester vorgenommen, die genau so glatt verliefen wie mit dem β -Ketobutyraldehyd-dimethylacetal, sodaß das Mercap- tal LVI beim Erhitzen bis 100°/12 mm fast quantitativ zurückblieb. Das 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)- 5-methyl-hexanon-(3) zersetzte sich beim Versuch der Destillation.



3) Reaktionen des Methoxymethylen-acetophenons
mit Thioglykolsäuremethylester und Thiogly-
kolsäure-p-toluidid

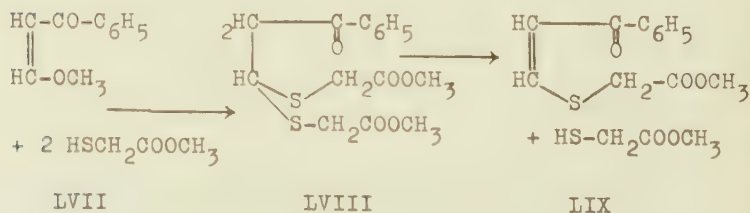
Zur Acetalisierung des Benzoylacetaldehyds wurde nach E.E. Royals ⁴⁴⁾ gearbeitet. Allerdings gibt hier die Umsetzung mit methanolischer HCl nicht das Acetal

des unbeständigen β -Keto-aldehyds, sondern die Methoxymethylenverbindung LVII. Das primär entstandene Acetal spaltet ^{*)} beim Erhitzen Methanol ab unter Bildung des ungesättigten Äthers.

Wir versetzten 0,1 Mol LVII mit 0,2 Mol Thioglykolsäuremethylester und konnten am Wasserbad bei Zusatz von 2 Tr. konz. Salzsäure in kurzer Zeit etwa 90 % des freigewordenen Methanols abdestillieren. Die Umacetalisierung verlief also genau so glatt wie bei den vorhergehenden Acetalen. Am Vakuum bei 100°/12 mm erhielten wir bereits etwas Thioglykolsäureester. Zurück blieb das β,β -Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-propiophenon (LVIII) als dickflüssiges gelbes Öl in 93 %iger Ausbeute.

Bei der Destillation am Hochvakuum ging allerdings das eine Mol Thioglykolsäureester leicht wieder weg und wir erhielten bei 195 - 200°/0,5 mm etwa 70 % des ungesättigten Thioäthers, des [(Carbomethoxy-methylmercapto methylen]-acetophenon (LIX).

Mit DNP-Lösung erhielten wir bei dem ungesättigten Thioäther LIX nach kurzer Zeit einen roten Niederschlag aus Essigester kristallisierte das 2,4-Dinitrophenylhydrazon in Form sternförmiger Blättchen vom Schmp. 149°.



Da nun bei der Destillation der Thioglykolsäureester nicht wie bei den sonst üblichen thermischen Zersetzungen der Mercaptale unter dauernder Rauchentwick-

^{*)} Die Abspaltung des Methanols ist mit der Abspaltung des Thioglykolsäureesters bei den Mercaptalen beim Destillieren vergleichbar.

lung übergang, sondern zum größten Teil zu Beginn der Destillation, wenn auch anscheinend wesentlich höher als beim ungebundenen Thioglykolsäureester, waren wir geneigt, anzunehmen, daß dieses zweite Mol nicht gebunden ist.

Da das zweite Mol Thioglykolsäureester eigentlich in einer Michael-Addition an die Doppelbindung angelagert werden müßte, acetalisierten wir die Verbindung zuerst mit einem Mol Ester um, entfernten die Salzsäure und versuchten mit 10 Tropfen Piperidin ein zweites Mol anzulagern. Dies schien auch mit einer gewissen Wärmetönung vor sich zu gehen. Beim Destillieren jedoch wurde in derselben Weise wieder das zweite Mol Thioglykolsäureester zurückgewonnen wie oben.

Damit wir nun Klarheit erhielten, griffen wir wieder zu unseren "Indikatoren", den Aniliden.

0,05 Mol frisch hergestelltes Thioglykolsäuretoluidid wurde mit 0,05 Mol Methoxymethylenacetophenon (Verhältnis 1 : 1), 10 ml Methanol und 3 Tr. Salzsäure versetzt. Durch Erhitzen wurde alles gelöst und nun noch etwa 15 Minuten gekocht. Nach einiger Zeit konnte von einem gelben Produkt abgesaugt werden, das aus Methanol in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 149 - 150° kristallisierte.

Dieselbe Substanz erhielten wir in 82 %iger Ausbeute aus 0,05 Mol Methoxymethylenacetophenon und 0,1 Mol Thioglykolsäuretoluidid (Verhältnis 1 : 2) in 20 ml Methanol, wie auch ohne Lösungsmittel durch 10-minütiges Erhitzen auf 110° (Schmelze) mit jeweils 2 Tr. konz. Salzsäure. Wie die Analyse zeigte, handelte es sich eindeutig um das Mercaptal, das β,β -Bis-(*p*-Methyl-carbanilido-methylmercapto)-propiophenon (LX).

Das ungesättigte Sulfid LXI dagegen erhielten wir aus dem Mercaptal LX durch Behandeln mit methanolischer KOH in der Hitze. Dieses zeigte einen Schmelzpunkt

Die benötigten Ausgangsstoffe, die Äthoxymethylenverbindungen waren bequem nach L. Claisen ⁴⁵⁾ aus den zugehörigen β -Ketosäureestern wie auch β -Diketonen durch Umsetzung mit Orthoameisensäureäthylester in Essigsäureanhydrid herstellbar.

Nach der Claisen'schen Methode der Esterkondensation mit Ameisensäureester und Natrium ist allerdings die Oxymethylengruppe in β -Ketoester oder β -Diketone nicht einzuführen wie umgekehrt interessanterweise die Einführung der Äthoxymethylengruppe in einfache Ketone mit Ortho-Ameisensäureäthylester und Essigsäureanhydrid nicht möglich ist.

Wir konnten bei den oben genannten Äthoxymethylenverbindungen genauso wie bei dem vorangegangenen Methoxymethylenacetophenon und den Dimethyl-acetalen des Acetylacetaldehyds und Isovaleryl-acetaldehyds eine leichte Umacetalisierung mit Thioglykolsäureestern erwarten.

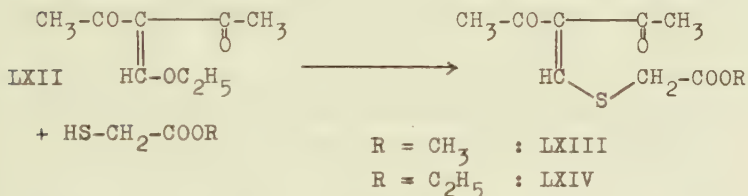
1) Reaktionen des Äthoxymethylen-acetylacetons mit Thioglykolsäure und ihren Estern

Wir wählten als erstes Beispiel das Äthoxymethylenacetylaceton, da bei den später zu beschreibenden Ringschlüssen aus dessen ungesättigten Sulfiden nur ein und dasselbe Thiophenderivat zu erwarten war. Ebenfalls gab es hier natürlich keine cis-trans-Isomeren, wie das sonst theoretisch bei sämtlichen ungesättigten Thioäthern der Fall ist.

Bei der Mischung 0,1 molarer Mengen des nach L. Claisen ⁴⁵⁾ hergestellten Äthoxymethylenacetylacetons (LXII) und Thioglykolsäuremethylesters trat bereits ohne Salzsäure als Katalysator bald eine ziemliche Erwärmung ein und es konnte das freiwerdende Äthanol abdestilliert werden. Zur rascheren Reaktion wurde jedoch

meist 1 Tropfen konz. Salzsäure zugefügt. Das dickflüssige Öl ging bei 141°/0,01 mm in einer Ausbeute von 91 % d. Th. über und erstarrte nach einiger Zeit beim Anreiben. Die groben farblosen Nadeln (Methanol) des [(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-acetylaceton (LXIII) schmolzen bei 71°.

Bei der Verwendung von Thioglykolsäureäthylester zur Umacetalisierung wurde in 82 %iger Ausbeute ein dickes, bald erstarrendes Öl vom Sdp. 151°/0,1 mm erhalten. Die farblosen Blättchen des [(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]-acetylaceton (LXIV) schmolzen bei 43°.



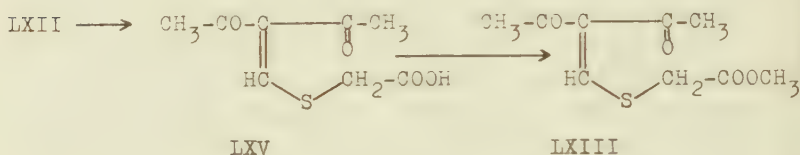
Die beiden ungesättigten Thioäther geben keine Enolreaktion mit Eisenchloridlösung mehr (beim Ausgangsprodukt rot-violett).

Mit DNP-Lösung erhielten wir beim Methylderivat rote Fällungen, die meist eine Mischung aus dem Mono- und dem Di-(2,4-dinitrophenylhydrazon) waren und sich schlecht umkristallisieren und trennen ließen. So schmolz eine öfter umkristallisierte Probe bei 210 bis 213° und bestand fast nur mehr aus dem Di-hydrazon.

Mit Thioglykolsäure erhielten wir ebenfalls unter Erwärmung bis 60° ein dickes Öl, das ohne Abdestillieren des gebildeten Äthanols nach etwa 1 Stunde erstarrte. Nach dem Zusatz von etwas Benzol und Absaugen erhielten wir in 87 %iger Ausbeute das [(Carboxy-methylmercapto)-methylen]-acetylaceton (LXV) in Form ver-

filzter farbloser Nadeln (Benzol) vom Schmp. 112 - 113°.

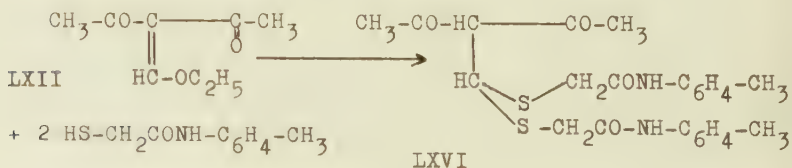
Durch Veresterung mit 73 %igem Methanol und Schwefelsäure erhielten wir daraus ein dickes Öl, das beim Destillieren den bereits oben erhaltenen festen Ester LXIII in 85 %iger Ausbeute ergab.



Dieser Umweg lohnt sich hier natürlich nicht, da das Endprodukt auf direktem Weg viel bequemer und in besserer Ausbeute zu erhalten ist.

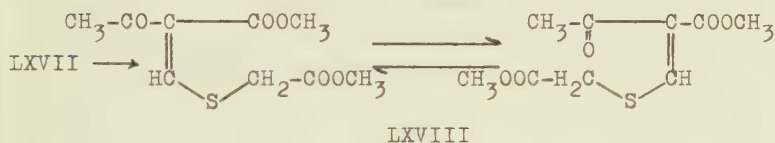
Setzten wir Thioglykolsäureester mit der Äthoxymethylenverbindung im Verhältnis 2 : 1 um, so erhielten wir wahrscheinlich auch die Anlagerungsverbindung an die Doppelbindung; bei der Destillation wurde aber nur wie bei Methoxy-methylenacetophenon der ungesättigte Thioäther erhalten.

Daß wirklich 2 Mol Thioglykolsäureester reagiert haben mußten, zeigte die Umsetzung mit 2 Mol Thioglykolsäuretoluidid. Wir schmolzen die beiden Komponenten unter Zusatz von 5 Tropfen Salzsäure bei 110° zu einer klaren Lösung und erhielten nach der Abkühlung beim Anreiben mit Methanol das 1,1-Bis-[(p-Methyl)-carbanilidomethylmercapto]-2-acetyl-butanon-(3) (LXVI) in 76 %iger Ausbeute. Die farblosen Nadeln (Methanol) schmolzen bei 114°.



2) Reaktionen der Äthoxymethylenacetessigester mit Thioglykolsäure und deren Estern

Die aus Acetessigsäuremethylester mit Orthoameisensäureäthylester in Essigsäureanhydrid nach L. Claisen ⁴⁵⁾ in guter Ausbeute erhaltene flüssige Äthoxymethylenverbindung LXVII wurde mit Thioglykolsäuremethylester gemischt und mit einem Tr. konz. Salzsäure versetzt. Die Temperatur stieg schnell bis etwa 60° und nach ca. 1/2 Std. erstarrte das nun dicke Öl. Nach dem Absaugen von restlichem Öl erhielten wir 64 % des ungesättigten Thioäthers, des α -[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylene]-acetessigsäuremethylesters (LXVIII) vom Schmp. 80°.

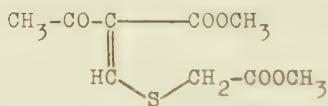


Destillierten wir wie gewöhnlich das entstandene Äthanol ab und unterwarfen anschließend die Substanz der Hochvakuumdestillation, so ging der ungesättigte Thioäther konstant bei 156°/0,2 mm in einer Ausbeute von 87 % über und erstarrte bald in der Vorlage. Jedoch auch hier konnte ein öliges Produkt (26 %) abgesaugt werden und zurück blieben 61 % des festen Isomeren. Wir hatten es also hier offensichtlich mit den beiden cis-trans-Isomeren zu tun, die auch nach der Destillation etwa im selben Verhältnis vorlagen wie vorher. Wurde das ölige Isomere mehrerer Ansätze vereinigt und destilliert, so erstarrte das Destillat wieder etwa im Verhältnis fest : flüssig = 2 : 1. Durch die Erwärmung auf 200° lagerte sich also das Isomere entsprechend dem Gleichgewicht auch wieder in

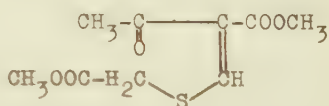
festes Produkt um.

Einen Hinweis über die Zuordnung der Konfiguration gab uns die Umsetzung mit DNP-Lösung. Das feste Isomere gab ziemlich schnell ein gelbes 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 176 - 177° (Essigester), das flüssige erst nach einiger Zeit beim Erwärmen, wobei es nur zögernd und in geringerer Ausbeute entstand. Es wurde so dasselbe Produkt (Schmp. 176°) wie mit dem festen Isomeren erhalten. Man kann also annehmen, daß im öligen Isomeren die Ketogruppe behindert ist, was durch cis-Stellung des Thioglykolsäuremethylesterrestes zur Ketogruppe bedingt sein könnte, während das feste Produkt Transstellung aufweisen würde.

Daß trotzdem das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Trans-Verbindung entstand, könnte einerseits auf eine cis-trans-Umlagerung beim Erwärmen, andererseits aber darauf zurückzuführen sein, daß in dem abgesaugten Öl noch etwas der Transverbindung gelöst war.



fest



ölig

Mit Thioglykolsäureäthylester erhielten wir das analoge Produkt. Der α -[(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]-acetessigsäuremethylester (LXIX) vom Sdp. 160°/0,3 erstarrte ebenfalls etwa im Verhältnis fest : flüssig = 2 : 1 bei einer Gesamtausbeute von 88 % d. Th..

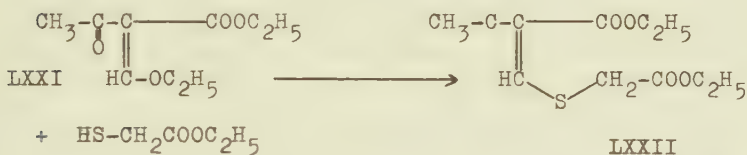
Das feste Isomere schmolz bei 71° und gab sofort ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Letzteres kristallisierte aus Essigester/Methanol in Form feiner orangefarbener Nadelchen vom Schmp. 132-133°

Bei der Umsetzung mit wasserfreier Thioglykolsäure erhielten wir - auch ohne Salzsäure als Katalysator trat

bereits starke Erwärmung ein - ein dickes Öl, das nach kurzer Zeit erstarrte (Ausbeute 94 % d. Th.). Der α -[(Carboxy-methylmercapto)-methylen]-acetessigsäure-methylester (LXX) kam aus Benzol in Form feiner farb- loser Nadeln vom Schmp. 131 - 132°

Die Säure LXX konnten wir wieder mit 70 %igem Metha- nol verestern , wobei in 81 %iger Ausbeute der ungesät- tigte Thioäther LXVIII entstand.

Aus Äthoxymethylen-acetessigsäure-äthylester (LXXI) und Thioglykolsäureäthylester erhielten wir in 86 %iger Ausbeute den α -[(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]- acetessigsäure-äthylester (LXXII) als Öl mit einem Sie- depunkt von 143°/0,05 mm.

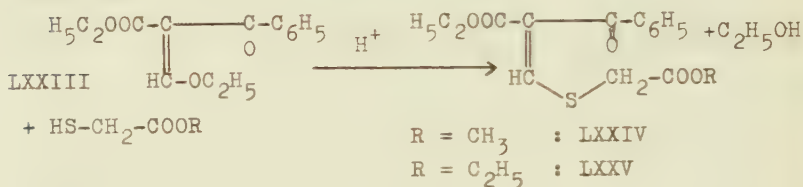


Mit DNP-Lösung entstand eine dicke gelbe Fällung. Die hellgelben Nadelchen schmolzen bei 115° und lösten sich in heißem Äthanol mit tiefroter Farbe.

3) Reaktionen des Äthoxymethylen-benzoylessig- säureäthylesters mit Thioglykolsäure und Thioglykolsäureestern

Aus Benzoylessigsäureäthylester erhielten wir nach F. Feist ⁴⁶⁾ mit Orthoameisensäure-äthylester die ent- sprechende Äthoxymethylenverbindung LXXIII. Das Öl re- agierte mit Thioglykolsäuremethyl- und -äthylester ge- nauso wie die anderen Äthoxymethylenverbindungen. Nur konnten die erhaltenen dicken Öle nicht kristallin er-

halten werden. Diese Öle waren auch nicht destillierbar und zersetzten sich an der Ölpumpe unter Rückbildung von Benzoylessigester, der in größeren Mengen in der Vorlage und in der Kühlfalle aufgefangen werden konnte.



Mit DNP-Lösung ergab der Kühlfalleninhalt sofort einen orangeroten Niederschlag; die orangeroten Blättchen (aus Essigester) zeigten einen Schmp. von 163° und gaben mit einem aus Benzoylessigester hergestellten Derivat keine Depression.

Die Äthoxymethylenverbindung selbst gab erst nach einiger Zeit gelbe Kristalle, die (aus Essigester) bei $141 - 142^\circ$ schmolzen. Die Bildung dieses 2,4-Dinitrophenylhydrazons war an der im sauren Medium verseiften Äthoxymethylengruppe eingetreten.

Aus einem nicht destillierten Ansatz konnten wir mit DNP-Lösung erst nach längerer Zeit einen Niederschlag erhalten, der sich ebenfalls als Umsetzungsprodukt des Benzoylessigesters (Schmp. 163°) erwies. In dem stark sauren Medium war offenbar nach einiger Zeit teilweise Aufspaltung an der Doppelbindung eingetreten unter Rückbildung von Benzoylessigester.

Bei den vorliegenden ungesättigten Thioäthern konnte also wegen anscheinend sterischer Hinderung kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon erhalten werden.

Das aus der Äthoxymethylenverbindung mit wasserfreier Thioglykolsäure erhaltene Reaktionsprodukt konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Eine Übersicht der in diesem Kapitel III durch Umacetalisierung erhaltenen (sowie der in den Kapiteln I und II entstandenen) ungesättigten Thioäther gibt die folgende Tabelle.

T a b e l l e 6

Zusammenstellung der in den Kapiteln I, II und III erhaltenen ungesättigten Thioäther

Ausgangs- produkt	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \quad \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{CO}-\text{R}'' \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array} $	Sdp. Schmp.	Aus- beute in %	2,4-Dinitro- phenylhydrazon Kristallform, Lösungsm., Smp.
Hydroxymethyl- len-methyl- äthylketon XXI	$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3$ XXIII	$145^\circ/0,4$ Smp. 31°	78	tiefrote, glän- zende Schuppen Butylacetat Schmp. $205-206^\circ$
Hydroxymethyl- len-diäthyl- keton XXIV	$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3$ XXVII	$133^\circ/0,1$ flüssig	69	kupferrote Schuppen aus Essigester Smp. $161-162^\circ$
1-Hydroxyme- thylen-cyclo- hexanon-(2) XXVIII	$\text{R}-\text{R}' =$ $-(\text{CH}_2)_4-$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3$ XXXII	$152^\circ/0,05$	82	tiefviolette grobe Krist. Essigester Smp. $145-146^\circ$
	$\text{R}-\text{R}' =$ $-(\text{CH}_2)_4-$ $\text{R}'' = \text{OC}_2\text{H}_5$ XXXIII	$160^\circ/0,05$	77	schwarzviolet- te Nadelchen Essigester Smp. $131-132^\circ$
Hydroxymethyl- len-propio- phenon XXXIV	$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3$ XXXVII	$180^\circ/0,1$ Smp. 66°	76	rote Blättchen Methanol Smp. 135°

Fortsetzung von Tabelle 6

Ausgangs- produkt	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \quad \quad \backslash \\ \text{HC} \quad \text{S} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{CO}-\text{R}'' \end{array} $	Sdp. Schmp.	Aus- beute in %	2,4-Dinitro- phenylhydrazon Kristallform, Lösungsm., Smp.
Methoxymethy- len-aceto- phenon LVII	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3$ LIX	197°/0,5 flüssig	70	rote Blättchen Essigester Smp. 149°
	$\text{R} = \text{H}; \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' =$ $\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ LXI	Nadeln, Schmp. 176-177°	69	-----
β-Keto-butyr- aldehyd-di- methylacetal XLIV	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3$ XLVI	117°/0,1 flüssig	--	tiefrote, lange Nadeln Methanol Smp. 133-134°
	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OC}_2\text{H}_5$ XLVIII	123°/0,1 flüssig	--	tiefrote Nadelchen Äthanol Smp. 121°
	$\text{R} = \text{H}; \text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' =$ $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$ LIII	Nadeln, Smp. 159°	73	-----
Äthoxymethy- len-acetyl- aceton LXII	$\text{R} = \text{COCH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3$ LXIII	141°/0,01 Nadeln Smp. 71°	91	Di-Hydrazon; ziegelrote, kurze Nadeln n-Butanol Smp. 210-213°
	$\text{R} = \text{COCH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OC}_2\text{H}_5$ LXIV	151°/0,1 Blättchen Smp 43°	82	-----

Fortsetzung von Tabelle 6

Ausgangs- produkt	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad \text{S} \quad \text{CH}_2\text{CO}-\text{R}'' \end{array} $	Sdp. Schmp.	Aus- beute in %	2,4-Dinitro- phenylhydrazon Kristallform, Lösungsm., Smp.
Äthoxymethy- len-acetyl- acetone LXII	$\text{R} = \text{COCH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OH}$ LXV	Nadeln, Smp. 113°	87	-----
Äthoxymethy- lenacetessig- säuremethyl- ester LXVII	$\text{R} = \text{COOCH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3$ LXVIII	$156^\circ/0,2$ Nadeln, Smp. 80°	87	orangefarbene Nadeln Essigester Smp. $176-177^\circ$
	$\text{R} = \text{COOCH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OC}_2\text{H}_5$ LXIX	$160^\circ/0,3$ Nadeln, Smp. 71°	88	orangefarbene Nadelchen Essigest/Meth. Smp. $132-133^\circ$
	$\text{R} = \text{COOCH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OH}$ LXX	Nadeln, Smp. 132°	94	-----
Äthoxymethy- lenacetessig- säureäthyl- ester LXXI	$\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{OC}_2\text{H}_5$ LXXII	$143^\circ/0,05$ farbloses Öl	86	hellgelbe Nadelchen Äthanol Smp. 115°
Äthoxymethy- len-benzoyl- essigsäure- äthylester LXXIII	$\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3$ LXXIV	gelbl.Öl Zers. b. Destill.	Roh- ausb. quant.	keine Reaktion
	$\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{OC}_2\text{H}_5$ LXXV	gelbl.Öl Zers. b. Destill.	Roh- ausb. quant.	keine Reaktion

IV. Darstellung von substituierten Thiophen-
 =====
 carbonsäure-2-estern aus den erhaltenen
 =====
 Mercaptalen und ungesättigten Thioäthern
 =====
 durch cyclisierende Kondensation
 =====

Wie bereits erwähnt, haben wir es bei den Ring-
 schlüssen aus den Mercaptalen und ungesättigten Thio-
 äthern mit einer Aldolkondensation zu tun, die zu einem
 ausgesprochenen Gleichgewicht führt. Dieses Gleichge-
 wicht kann, wie zahlreiche Beispiele in der Literatur
 zeigen, durch Einwirkung von Hydroxylionen so nach der
 unerwünschten Seite verschoben werden, daß praktisch ei-
 ne Rückspaltung eintritt. Das ist auch der tiefere Grund



für manche Mißerfolge mit me-
 thanolischer KOH. Das Gleich-
 gewicht liegt zuweilen so un-
 günstig, daß Temperaturerhö-
 hung zu keiner Ausbeuteverbesserung führt, obwohl bei
 höherer Temperatur die konkurrierende Wasserabspaltung
 viel schneller ablaufen müßte.

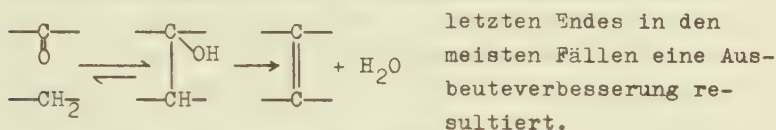
Alkoholate können zwar zuweilen disproportionierend
 auf Aldehyde einwirken, da aber in unserem Fall die Al-
 dehydgruppe bereits durch die Mercaptalbildung umgesetzt
 und nur mehr die Ketogruppe vorhanden war, brauchten wir
 in dieser Beziehung keine Sorge mehr zu haben.

So erwies sich ganz allgemein frisch bereitete 2n Na-
 triummethylatlösung als das geeignetste Mittel zum
 Ringschluß.

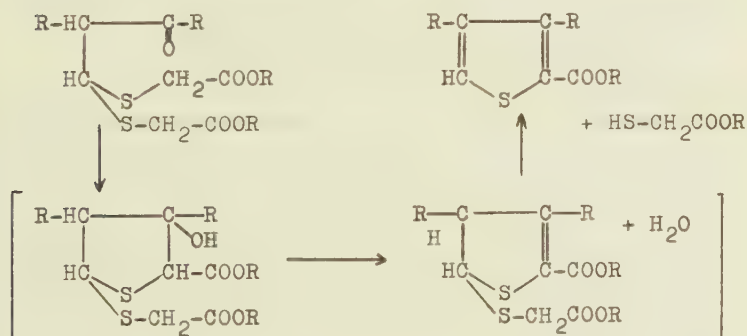
Da die Aldolkondensation selbst stark exotherm ist,
 müßte natürlich eine Temperaturerhöhung logischerweise

zu einer ungünstigen Beeinflussung des Gleichgewichts führen. Das gebildete Aldol jedoch unterliegt einer weiteren Reaktion, der Wasserabspaltung, die endotherm ist und schon bei der Aldolkondensation - begünstigt durch die freigewordene Wärme -, oft jedoch erst bei stärkerem Erwärmen eintritt.

Erhöht man also die Temperatur, so wird zwar entsprechend dem Gleichgewicht nur weniger Aldol gebildet, dieses aber viel stärker durch die sehr erleichterte Wasserabspaltung aus dem Gleichgewicht gezogen, sodaß



Geht man dazu nicht von ungesättigten Thioäthern aus, bei denen schon eine Doppelbindung im Molekül vorgegeben ist und wo also bei der Wasserabspaltung die ganze Resonanzenergie des Thiophens frei wird, sondern von den Mercaptalen, so ist für die Abspaltung des einen Mols Thioglykolsäureester zusätzliche Energie aufzuwenden, sodaß hier die Erwärmung noch mehr angebracht ist.



So führte beim Acetessigaldehydmercaptopal (XLV) methanolische KOH oder Methylatlösung in der Kälte nur zu etwa

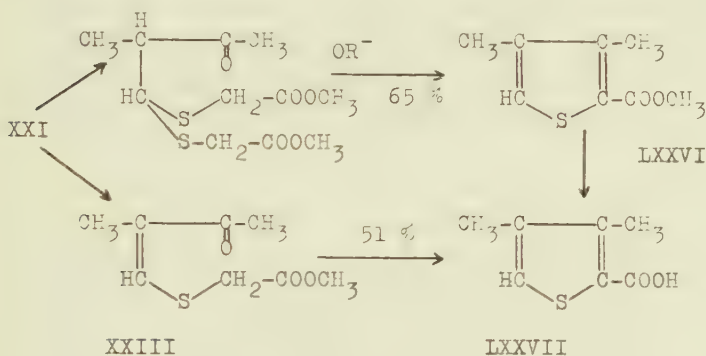
10 %igen Ausbeuten, während nach dem Erhitzen mit methanolischer Natriummethylatlösung die Ausbeuten auf 48 % stiegen. Da die Verseifung der entstehenden substituierten Thiophencarbonsäure-2-ester durchwegs etwa 1 Std. mit 4n wässriger Natronlauge dauerte, war nicht zu befürchten, daß beim Erhitzen mit Methylatlösung eine größere Menge verseift wurde.

So führten wir daher aus den angeführten Gründen mit gutem Erfolg die Ringschlüsse mit 2n methanolischer Natriummethylatlösung durch und erhitzen anschließend noch etwa 15 Min. zum Rückfluß. Vom Mercaptal ausgehend wandten wir dabei 2 Mol Alkali an, vom ungesättigten Thioether aus nur 1 Mol. Außerdem lösten wir die Ausgangsprodukte etwa in der gleichen Menge Methanol wie vorhandene Substanz. Nach der Umsetzung fügten wir bei entstehenden Flüssigkeiten Wasser und verdünnte Salzsäure zu, holten das ausgefallene Öl mit Methylenchlorid heraus und destillierten am Hochvakuum. Bei festen Produkten wurde einfach nach dem Versetzen mit Wasser von dem entstandenen Niederschlag abgesaugt.

1) Darstellung von 3,4-Dimethyl-thiophen-carbonsäure-(2) und deren Methylester

Das aus dem Hydroxymethylen-methyläthylketon (XXI) erhaltene Mercaptal XXII gab nach dieser Methode in 65 %iger Ausbeute den 3,4-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXVI). Er fiel beim Versetzen der Reaktionslösung mit Eiswasser in Form gelblicher Flocken aus. Ansäuern war dazu nicht nötig. Aus Methanol erhielten wir bei Tiefkühlung farblose Nadelchen vom Schmp. 34° (Sdp. $_{0,05}$ 79°), die bei 1/2 Std. Verseifung mit 4n wässriger Natronlauge die entsprechende Säure LXXVII in 96 %iger Ausbeute ergab. Die dicken Prismen (verd. Methanol) zeigten einen Schmp. von $187 - 188^{\circ}$.

Bei der Verwendung des ungesättigten Thioäthers XXIII statt des Mercaptals wurde nach dem Ringschluß dieselbe Menge 2n wässriger Natronlauge zugesetzt wie Methylatlösung verwendet wurde und am Steigrohr gleich verseift. Das Methanol destillierte dabei zum Teil ab und es blieb fast nur wässrige 4n Natronlauge zurück, wie wir sie auch sonst zur Verseifung verwendeten. Wir erhielten dabei die Säure LXXVII in einer Ausbeute von 51 %.



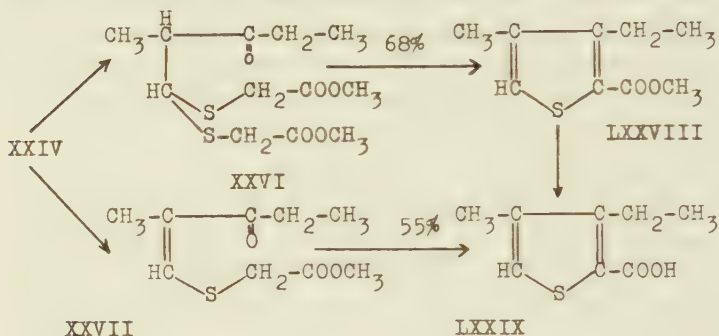
2) Darstellung von 3-Äthyl-4-methyl-thiophen-carbonsäure-(2) und deren Methylester

Aus dem Mercaptal XXVI des Hydroxymethylendiäthylketons (XXIV) erhielten wir mit 2n Natriummethylatlösung den 3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXVIII) in 68 %iger Ausbeute als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Sdp. 87 - 88°/0,05 mm.

Die einstündige Verseifung des Öles mit 4n wässriger Natronlauge lieferte die 3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIX) in 94 %iger Ausbeute als farblose Schuppen (verd. Methanol) vom Schmp. 111-112°.

Auch der ungesättigte Thioäther XXVII konnte cycli-

siert werden und ergab bei anschließend gleich durchgeführter Verseifung in 55 %iger Ausbeute die 3-Äthyl-4-methylthiophencarbonsäure-(2) (LXXIX).



3) Darstellung von 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-(2) und deren Estern

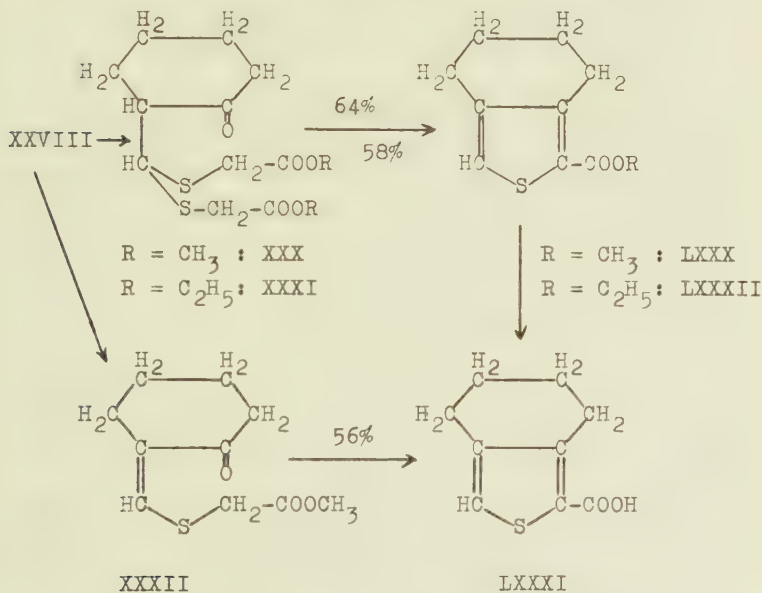
Das Mercaptal XXIX des Hydroxymethylen-cyclohexanons (XXVIII) setzten wir in 2n Natriummethylatlösung in der Hitze mit 64 %iger Ausbeute zum 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXX) um. Dieser Ester siedete bei 115°/0,05 mm und erstarrte beim Anreiben zu farblosen Kristallen vom Schmp. 25°.

Wurde der ganze Ansatz unter Eiskühlung durchgeführt und einen Tag stehen gelassen, so konnte fast kein Ringschlußprodukt isoliert werden, sondern unter dauernder Rauchentwicklung nur ungesättigter Thioäther bei 140 - 170°/0,5 mm. In der Kühlfalle fand sich viel abgespaltener Thioglykolsäuremethylester. Es war also vorher in dem alkalischen Medium weder in nennenswerten Mengen Thioglykolsäureester abgespalten worden noch Ringschluß eingetreten.

Führten wir die Reaktion in absolutem Äther mit trockenem Natriummethylat unter Rühren aus und ließen einen

Tag stehen, dann erhielten wir den Ester LXXX nur in 32 %iger Ausbeute, wovon der größte Teil in reiner Form im abgegossenen Äther sich befand. Die zurückbleibenden Natriumsalze lösten sich in Wasser. Mit Säure und Äther konnte daraus viel dickes Öl erhalten werden, das nach Abdestillieren des abgespaltenen Thio-glykolsäuremethylesters als braunes Harz zurückblieb.

Den Ester konnten wir durch halbstündigen Rückfluß mit 4n wässriger Natronlauge verseifen und erhielten die 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXI) in 95 %iger Ausbeute. Die hexagonalen Blättchen (Methanol), zuweilen dicken kurzen Nadeln schmolzen bei $205 - 206^{\circ}$.



Aus dem ungesättigten Thioäther XXXII erhielten wir mit Methylatlösung in der Hitze den Ester LXXX und bei gleich anschließender Verseifung die Carbonsäure LXXXI in einer Ausbeute von 56 %.

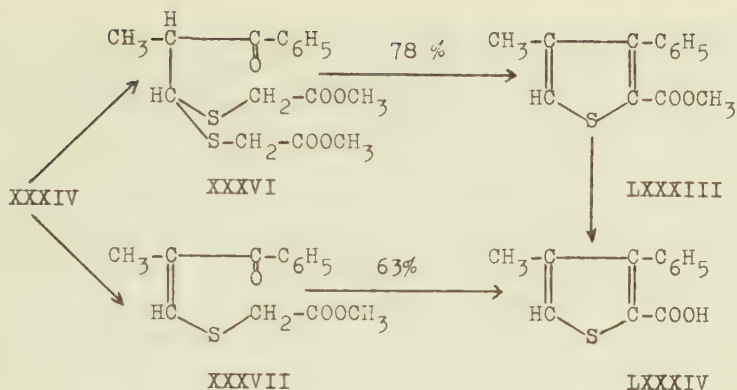
Aus dem Mercaptal XXXIII des Thioglykolsäure-äthylesters erhielten wir mit Natrium-äthylatlösung in absolutem Äthanol in der Hitze den entsprechenden Äthylester LXXXII in 58 %iger Ausbeute, mit trockenem Natriumäthylat in Äther in 26 %iger Ausbeute. Er siedete bei $130^{\circ}/0,15$ mm als farblose Flüssigkeit.

4) Darstellung von 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) und -methylester

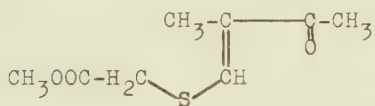
Das Mercaptal XXXVI des Hydroxymethylen-propio-phenons (XXXIV) ergab beim Ringschluß die besten Ausbeuten an substituiertem Thioophenderivat. Wir erhielten nach der alkoholischen Natriummethylat-Methode in der Hitze eine Ausbeute von 78 %. Der 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXXIII) siedete bei $137^{\circ}/0,05$ mm als dickes, farbloses Öl, das nicht zur Erstarrung gebracht werden konnte.

Die Verseifung mit 4n wässriger Natronlauge lieferte nach einer Stunde die 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXIV) vom Schmp. $167 - 168^{\circ}$ in 93 %iger Ausbeute.

Aus dem ungesättigten Thioäther XXXVII erhielten wir mit Natriummethylatlösung in der Hitze den Ester LXXXIII und durch gleich anschließende Verseifung die Carbonsäure LXXXIV in einer Ausbeute von 63 % d. Th..



Wie also die bis jetzt durchgeführten Ringschlüsse von Mercaptalen sowie ungesättigten Thioäthern zeigen, ergibt sich kein wesentlicher Unterschied in den Ausbeuten. Dabei wäre doch anzunehmen, daß zumindest ein Teil der ungesättigten Sulfide in der Trans-Form vorliegt, wo ein Ringschluß erschwert sein sollte.



Nun bestehen natürlich mehrere Möglichkeiten, um die eventuell vorliegende Hemmung, die durch die Trans-Form verursacht wird,

zu beseitigen.

Es wäre denkbar, daß im alkalischen Medium sich teilweise Methanol an die Doppelbindung anlagert und so die freie Drehbarkeit wieder herstellt. Durch den folgenden Ringschluß würde dieses Anlagerungsprodukt aus dem Gleichgewicht gezogen und so Anlaß zu dauernder Neubildung des Alkohol-Anlagerungsprodukts geben.

Mit großer Wahrscheinlichkeit jedoch wirkt die Temperaturerhöhung günstig auf den Ringschluß der ungesättigten Thioäther ein, denn Energiezufuhr in irgendeiner Form lockert eine Doppelbindung immer mehr auf und kann im Grenzfall zu freier Drehbarkeit wie bei Einfachbin-

dungen führen. Ist aber einmal ein Teil der Trans-Form nicht mehr durch die Doppelbindung festgelegt, so kann er cyclisieren und dadurch entsprechend dem Gleichgewicht Neubildung von angeregten Molekeln bewirken.

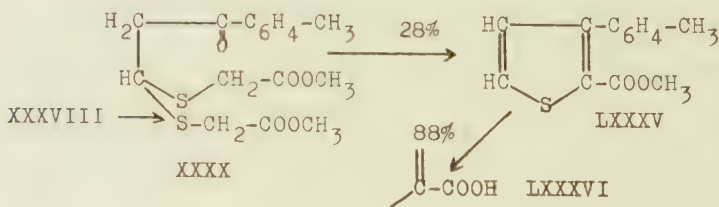
Denselben Vorgang finden wir bei Maleinsäure und Fumarsäure. Die Fumarsäure, als Trans-Form energieärmer als die Maleinsäure, lagert sich bei Energiezufuhr zum Teil in Maleinsäure um, die wiederum bei der höheren Temperatur leicht das Anhydrid gibt und so aus dem Gleichgewicht gezogen wird. Auf diese Weise erhält man aus Fumarsäure leicht das Maleinsäureanhydrid.

5) Darstellung von 3-p-Tolyl-thiophen-carbonsäure-(2) und -methylester

Die Mercaptale des Hydroxymethylen-(p-methyl)-acetophenons (XXXVIII) und Hydroxymethylen-(p-methoxy)-acetophenons (XLI) ergaben beim Ringschluß nur in geringer Ausbeute die entsprechenden Thiophenderivate.

So erhielten wir aus dem Mercaptal XXX den 3-p-Tolyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXXV) in 28 %iger Ausbeute als dickes Öl mit einem Siedepunkt von 148 - 150°/0,1 mm.

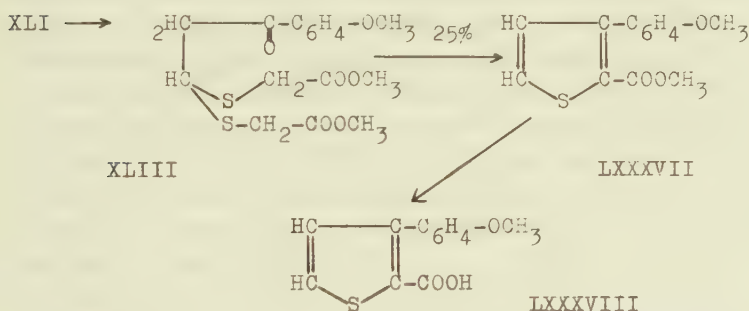
Bei der Verseifung erhielten wir das in Wasser schwerlösliche Natriumsalz und daraus beim Ansäuern die 3-p-Tolyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXVI) in 88 %iger Ausbeute. Die farblosen Nadeln (aus Benzol) schmolzen bei 175°.



6. Darstellung von 3-p-Anisyl-thiophen-carbonsäure-(2) und -methylester

Aus dem Mercaptal XLIII entstand in 25 %iger Ausbeute der 3-p-Anisyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXXVII) als Öl, das beim Anreiben mit Methanol erstarrte. Die farblosen Nadeln (aus Methanol) schmolzen bei 102°.

Die Verseifung ergab das in Wasser schwer lösliche Natriumsalz, aus dem die 3-p-Anisyl-thiophen-carbonsäure-(2) in 85 %iger Ausbeute erhalten wurde. Aus Benzol kristallisierte die Säure LXXXVIII in Form feiner farbloser Nadeln vom Schmp. 170-171°.



Bei den letzten beiden Ringschlüssen fiel auf, daß hier beim Versetzen des Mercaptals mit der 2n Methylatlösung sofort eine blutrote Färbung entstand, während sich bei den anderen Ringschlüssen gewöhnlich die Farbe nur von gelb nach hellorange (also ganz wenig) veränderte. Beim Ansäuern schlug die Farbe dann sofort nach hellgelb um.

Dieselbe Beobachtung wurde auch bei dem ungesättigten Thioäther LIX gemacht, den wir aus dem Methoxy-acetophenon LVII mit Thioglykolsäuremethylester erhalten hatten. Wir wollen ihn deswegen auch gleich hier besprechen.

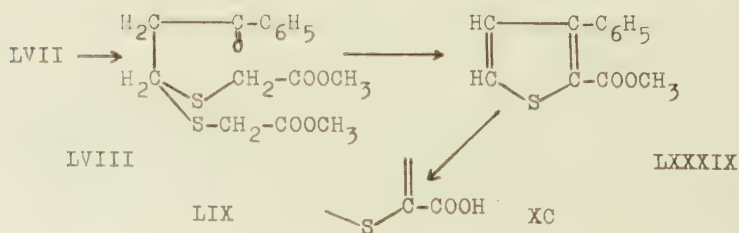
7) Darstellung von 3-Phenyl-thiophencarbon- säure-(2) und deren Methylester

Bei der Behandlung des Mercaptals LIX mit Methylatlösung erhielten wir die gleiche blutrote Färbung wie oben und konnten beim Verdünnen mit Wasser den 3-Phenyl-thiophen-carbonsäure-2-methylester (LXXXIX) in Form glitzernder Kristalle, allerdings in einer Ausbeute von nur 18 % erhalten. Die Blättchen (Methanol) schmolzen bei 119°.

Die Verseifung lieferte in 91 %iger Ausbeute die 3-Phenyl-thiophen-carbonsäure-(2) (XC). Die großen Täfelchen (verd. Methanol) schmolzen bei 205-206°.

Wird an den ungesättigten Thioäther mit Piperidin Thioglykolsäuremethylester angelagert und anschließend der Ringschluß in Natriummethylatlösung durchgeführt, so erhöht sich die Ausbeute nicht und bei Verwendung von festem Natriummethylat in Äther fällt die Ausbeute sogar noch geringfügig.

Diese tiefe Rotfärbung tritt also bei allen Produkten auf, die zu 3-Phenyl-thiophen-carbonsäure-2-estern führen, gleichgültig, ob in p-Stellung der Phenylgruppe ein H-, CH₃- oder -OCH₃ steht. Ebenfalls gemeinsam ist diesen Produkten, daß sie in schlechter Ausbeute entstehen und es wäre nicht unmöglich, daß Rotfärbung und schlechte Ausbeute in engem Zusammenhang stehen. Eine weitere Gemeinsamkeit ist, daß die Ausgangsprodukte, die Hydroxymethylenverbindungen sämtlich nicht sehr stabil sind.



Ein Ringschlußversuch mit dem β,β -Bis-(p-Methyl-carbanilido-methylmercapto)-propiophenon (LX) führte überhaupt nicht zum Ziel, sondern ergab, wie bereits angegeben, in hoher Ausbeute das ungesättigte Sulfid LXI. Offensichtlich ist hier die Reaktionsfähigkeit der dem S benachbarten CH_2 -Gruppe durch die Einführung des Anilido-restes so weit herabgesetzt, daß kein Ringschluß mehr eintritt.

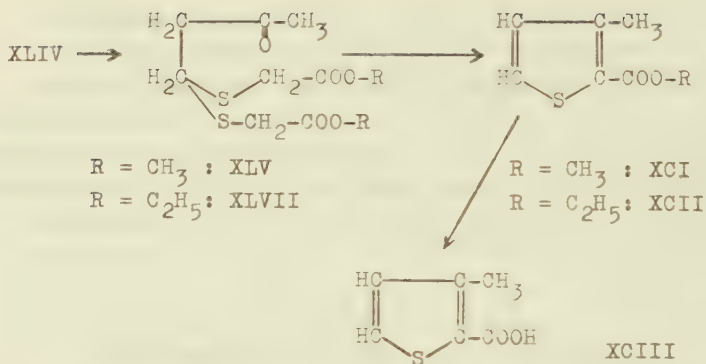
8) Darstellung von 3-Methyl-thiophen-carbon-säure -(2) und deren Estern

Das Mercaptal des Acetessigaldehyds XLV lieferte mit methanolischer Natriummethylatlösung in der Wärme den 3-Methyl-thiophen-carbonsäure- 2-methylester (XCI) ⁴⁷⁾ als leichtbewegliche Flüssigkeit vom Siedepunkt $101^\circ/14 \text{ mm}$ in einer Ausbeute von 49 % d. Th..

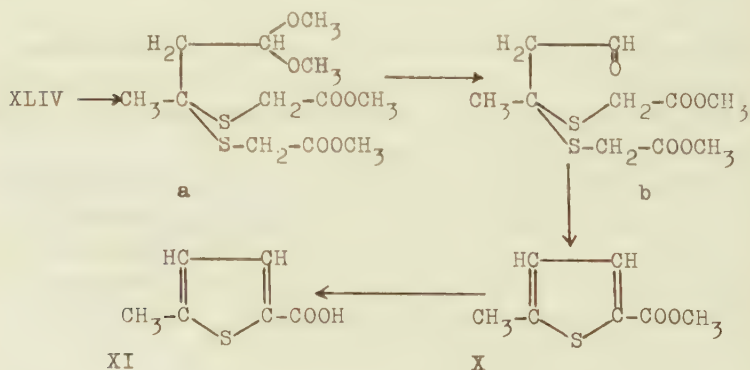
Bei Verwendung von trockenem Natrium-methylat in Äther konnten wir diese Ausbeuten fast erreichen, aber nicht verbessern (46 %), mit methanolischer Kalilauge in der Kälte bleiben die Ausbeuten jedoch weit zurück; wir erhielten nur 10 %.

Aus dem Mercaptal XLVII erhielten wir mit 2n Natrium-äthylatlösung in abs. Äthanol den 3-Methylthiophen-carbon-säure-2-äthylester (XCII) in 45 %iger Ausbeute mit einem Siedepunkt von $109^\circ/14 \text{ mm}$.

Der Ester XCI gab bei der Verseifung die 3-Methyl-thio-phen-carbonsäure-(2) (XCIII) in 94 %iger Ausbeute. Die Nadelchen (aus Wasser) hatten einen Schmelzpunkt von 144° und waren damit identisch mit der bereits bekannten 3-Methyl-thiophen-carbonsäure-(2) ⁴⁸⁾.



Damit ist auch die Konstitution der Mercaptale und ungesättigten Thioäther gesichert, bei denen es vorher noch nicht bewiesen war, ob der Thioglykolsäureester mit der Acetalgruppe oder der Ketogruppe reagierte. Im letzteren Falle würde durch Aufspaltung der Acetalgruppe im sauren Medium der Aldehyd (b) gebildet, der zu dem im ersteren Fall entstehenden Mercaptal strukturisomer wäre. Beim nachfolgenden Ringschluß müßte aber, wie aus dem folgenden Formelschema hervorgeht, der 5-Methylthiophencarbonsäure-2-methylester entstehen.



Die durch Verseifung erhaltene Säure war jedoch mit der bereits bekannten und auch von uns aus α -Chlor-croton-

aldehyd und Thioglykolsäuremethylester hergestellten 5-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) (XI) vom Schmp. 139° nicht identisch.

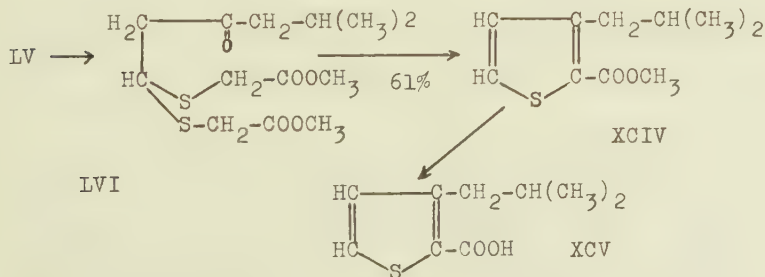
Vielmehr erhielten wir die ebenfalls bereits bekannte 3-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) mit dem Schmp. 144° , womit eindeutig bewiesen war, daß auch unserem Mercaptal, so wie bisher formuliert, die Struktur eines 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-butanon-(3) zukommen muß.

9) Darstellung von 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-(2) und deren Methylester

Durch Ringschluß des aus dem Isovaleryl-acetaldehyd-dimethylacetal (LV) mit Thioglykolsäuremethylester erhaltenen Mercaptals LVI mit Natriummethylatlösung in der Hitze bekamen wir den 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XCIV) in 61 %iger Ausbeute. Die farblose Flüssigkeit siedete bei $79^{\circ}/0,05$ mm.

In absolutem Äther mit trockenem Natriummethylat entstand der Ester in einer Ausbeute von 47 % d. Th..

Die Verseifung des Esters lieferte die 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-(2) (XCV) in 87 %iger Ausbeute. Aus sehr verdünntem Methanol kristallisierte sie in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 84° .



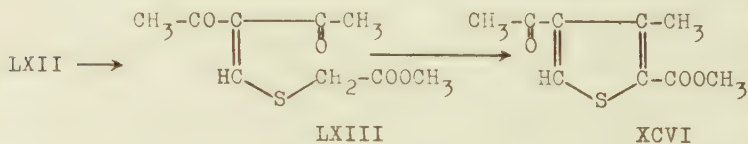
10) Darstellung von 4-Acetyl-3-methyl-thiophen-carbonsäure-(2) und ihren Estern

Durch den Ringschluß der aus Äthoxymethylen-acetyl-aceton (LXII) mit Thioglykolsäureestern erhaltenen ungesättigten Thioäther kamen wir zu Thiophenderivaten mit einer Acetylgruppe in 4-Stellung.

So ergab [(Carbomethoxy-methylmercapto)-metylen]-acetylaceton (LXIII) beim Umsatz mit trockenem Natriummethylat in Äther den 4-Acetyl-3-methyl-thiophen-carbonsäure-2-methylester (XCVI) in einer Ausbeute von 62 % d. Th.. Dabei wurde die Hauptmenge einfach durch Abgießen der Ätherlösung von dem braunen Natriumsalz und Eindunsten ziemlich rein in Form dicker Nadeln erhalten.

Mit 2n methanolischer Natriummethylatlösung in der Hitze erhielten wir den Ester XCVI in 56 %iger Ausbeute. Er destillierte bei 108°/0,1 mm als farblose, schnell erstarrende Flüssigkeit. Die farblosen dicken Nadeln (Methanol) zeigten nach dem Destillieren einen Schmelzpunkt von 69,5°.

Mit DNP-Lösung konnte die verbliebene Ketogruppe nachgewiesen werden. Die aus Essigester erhaltenen orangegelben Nadeln zeigten einen Schmp. von 213-214°.



Der Ringschluß in Äther hatte ein Produkt ergeben, das auch nach öfterem Umkristallisieren bei 68 - 71° schmolz. Die Analyse zeigte, daß noch etwas Ausgangsprodukt vorhanden sein mußte, das bei 71° schmolz und auch sonst dem Ringprodukt sehr ähnliche Eigenschaften

in Bezug auf Löslichkeit zeigte. Es war klar, daß restliches Ausgangsprodukt auch im Äther verblieb.

Da also durch Umkristallisieren schlecht eine Trennung möglich war, führten wir sie mit der Destillation durch. Auf Grund der bei allen unseren ungesättigten Thioäthern festgestellten Tatsache, daß diese stets etwa um 40° höher siedeten als die zugehörigen Ringschlußprodukte, gelang hier die Trennung mit Leichtigkeit. Das Thiophenderivat siedete bei $108^{\circ}/0,1$ mm, während das Ausgangsprodukt erst bei $149^{\circ}/0,1$ mm übergeht.

Es erschien uns angebracht, an dieser Stelle die Siedepunkte der ungesättigten Thioäther und der entsprechenden Thiophenderivate zu vergleichen. Dies ist in der folgenden Tabelle 7 wiedergegeben.

Tabelle 7 :Vergleich der Siedepunkte

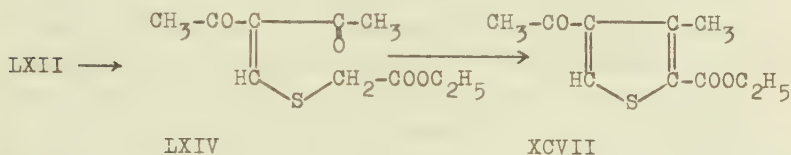
	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \quad \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{COOR}'' \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \quad \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \quad \quad \text{C}-\text{COOR}'' \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$		ΔT
	Smp. Nr.	Sdp. exp. Sdp. extr.	Smp. Nr.	Sdp. exp. Sdp. extr.	
R = H R' = CH ₃ R'' = CH ₃	--- XLVI	ca. $116^{\circ}/0,1$ -----	--- XCI	$101^{\circ}/14$ und $48^{\circ}/0,1$ -----	68°
R = H R' = CH ₃ R'' = C ₂ H ₅	--- XLVIII	ca. $120^{\circ}/0,1$ -----	--- XCII	$109^{\circ}/14$ ca. $55^{\circ}/0,1$	65°
R = CH ₃ R' = CH ₃ R'' = CH ₃	31° XXIII	$145^{\circ}/0,4$ u. $120^{\circ}/0,05$ -----	34° LXXVI	$79^{\circ}/0,05$ -----	41°

Fortsetzung von Tabelle 7

	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \text{S} \quad \text{CH}_2\text{COOR}'' \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \text{S} \quad \text{C}-\text{COOR}'' \end{array}$		ΔT
	Smp. Nr.	Sdp. exp. Sdp. extr.	Smp. Nr.	Sdp. exp. Sdp. extr.	
R = CH ₃ R' = C ₂ H ₅ R'' = CH ₃	---	133°/0,1	---	87°/0,05	
	XXVII	-----	LXXVIII	91° ^{ca.} /0,1	42°
R-R' = -(CH ₂) ₄ - R'' = CH ₃	---	152°/0,05	25°	115°/0,05	37°
	XXXII	---	LXXX	---	
R-R' = -(CH ₂) ₄ - R'' = C ₂ H ₅	---	160°/0,05	---	118°/0,05	42°
	XXXIII	---	LXXXII	---	
R = CH ₃ R' = C ₆ H ₅ R'' = CH ₃	66°	180°/0,1	---	137°/0,05	
	XXXVII	-----	LXXXIII	140° ^{ca.} /0,1	40°
R = COCH ₃ R' = CH ₃ R'' = CH ₃	71°	149°/0,1	69,5°	108°/0,1	41°
	LXIII	---	XCVI	---	
R = COCH ₃ R' = CH ₃ R'' = C ₂ H ₅	43°	151°/0,1	89°	107°/0,05	
	LXIV	---	XCVII	110° ^{ca.} /0,1	41°

Sdp. exp. sind die experimentell festgestellten,
Sdp. extr. die durch Extrapolieren aus den Siedepunkts-
kurven abgelesenen Siedepunkte.

Durch Verwendung des entsprechenden Äthylesters LXIV erhielten wir mit trockenem Natrium-äthylat in Äther den 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester (XCVII) in 55 %iger Ausbeute. Beim Verdampfen des abgegossenen Äthers hinterblieben die farblosen flaumigen Nadelchen in guter Reinheit. Der Schmelzpunkt lag bei 89° , der Sdp. bei $107^{\circ}/0,05$ mm.



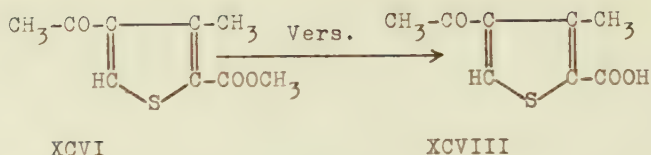
Sehr verwunderlich war hier die Tatsache, daß der Schmelzpunkt des Äthylesters um 20° höher lag als der des entsprechenden Methylesters, während wir fast mit einer Flüssigkeit gerechnet hatten. Einen solchen Fall hatten wir bisher noch nie beobachten können. Die Analyse jedoch ließ keinen Zweifel daran, daß wirklich der Äthylester des Thiophenderivats entstanden war.

Auch das 2,4-Dinitrophenylhydrazon an der noch vorhandenen Ketogruppe bestätigte die Formel. Allerdings verhielt sich die Substanz hier wieder normal und gab ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, das um 20° tiefer schmolz als das entsprechende des Methylesters.

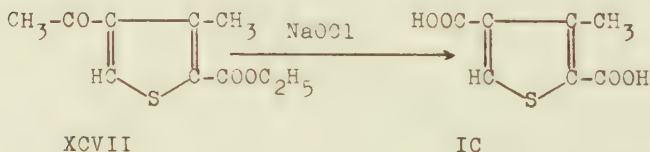
Tabelle 8

	Unges. Sulfid	Thiophenderiv.	2,4-DNP
Methylester	71°	$69,5^{\circ}$	214°
Äthylester	41°	89°	194°

Die Verseifung lieferte beim Äthyl- wie auch beim Methylester in hoher Ausbeute (98 % d. Th.) die 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-(2) (XCVIII) in Form langer farbloser Nadeln (aus Wasser) vom Schmelzpunkt $188 - 189^{\circ}$.



Die Acetylgruppe konnte nach H.D. Hartough⁴⁹⁾ mit Natrium-hypochlorit in 73 %iger Ausbeute glatt zur Carboxylgruppe oxydiert werden. Wir verwendeten dazu den Äthylester, der dabei gleichzeitig zur Carbonsäure verseift wurde. Der Ester wurde in überschüssige heiße Natrium-hypochloritlösung eingetragen und etwa 1,5 Std. auf 85° erhitzt, wobei eine klare Lösung entstand. Beim Ansäuern der kalten, vom Überschüssigen Hypochlorit befreiten Lösung erhielten wir die 3-Methyl-thiophen-dicarbonensäure-(2,4) (IC) in 73 %iger Ausbeute. Die Säure kristallisierte aus Eisessig oder ganz verdünntem Methanol in Form kleiner Vielflächner, die bei 230° sublimierten und im Einschmelzrohr bei 306° schmolzen.

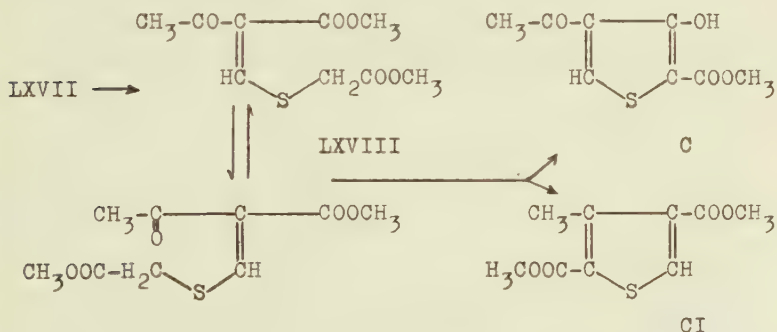


11) Ringschluß der aus dem Äthoxymethylenacetessigsäuremethylester mit Thioglykolsäureestern erhaltenen ungesättigten Thioäther

Aus dem Äthoxymethylen-acetessigsäuremethylester (LXVII) hatten wir mit Thioglykolsäuremethylester den ungesättigten Thioäther LXVIII erhalten, der ein Gemisch aus einem festen und einem öligen Isomeren darstellte.

Die ersten Umsetzungen wurden mit diesem Gemisch gemacht. Dabei kamen wir hier mit 2n Natriummethylatlösung wie auch mit 2n methanolischer KOH zum selben Ergebnis: Nach wenigen Minuten fiel in der Lösung ein gelbes Salz aus, das schwer löslich in Methanol und Wasser war und mit verdünnter Säure in der Wärme den fast farblosen 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (C) in 13 %iger Ausbeute ergab. Er kristallisierte in fast farblosen Blättchen (Methanol) vom Schmp. 148°. Mit methanolischer Eisenchloridlösung erhielten wir eine tief-violett-braune Färbung.

Aus der verbleibenden alkalischen Lösung fiel mit Wasser ein dicker weißer Niederschlag aus (26 % d. Th.), der ätherlöslich war und den 3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-dimethylester (CI) darstellte. Aus Methanol erhielten wir lange farblose Nadeln vom Schmp. 102°.



Wurde die Äthoxymethylenverbindung gleich mit 2 Mol Thioglykolsäuremethylester umgesetzt oder an den ungesättigten Thioäther mit Piperidin das 2. Mol angelagert und nun der Ringschluß durchgeführt, so wurden die Ausbeuten an den beiden Ringprodukten kaum verschoben.

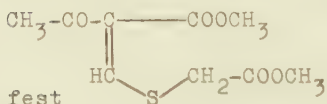
Als wir den festen Anteil des ungesättigten Thioäthers LXVIII in reiner Form (umkristallisiert) zur Anwendung brachten, erhielten wir zwar nicht den er-

warteten, eindeutig in eine Richtung führenden Umsatz, aber doch eine wesentliche Verschiebung der Ausbeuten.

Mit 2n methanolischer Kalilauge entstand bei Zimmertemperatur schnell eine dicke Fällung des Kaliumsalzes, aus dem die 3-Hydroxy-verbindung C in 33 %iger Ausbeute isoliert wurde. Im Filtrat wurden 18 % des Dicarbonsäureesters CI erhalten.

Setzten wir das feste Isomere mit trockenem Natrium-methylat in Äther um, so hinterblieb beim Abdunsten des abgegossenen Äthers der Dicarbonsäureester CI in 25 %iger Ausbeute, während aus dem Natriumsalz die 3-Hydroxyverbindung C mit 36 % isoliert werden konnte.

Bei Verwendung des festen Isomeren anstelle der Mischung war also die Ausbeute an 3-Hydroxyverbindung stark gestiegen, während die an Dicarbonsäureester etwas geringer wurde. Damit erscheint die auf Seite 64 bei den 2,4-Dinitrophenylhydrazonen gemachte Feststellung, daß die feste Form diejenige ist, bei der die beiden Estergruppen auf derselben Seite stehen, als sehr wahr-

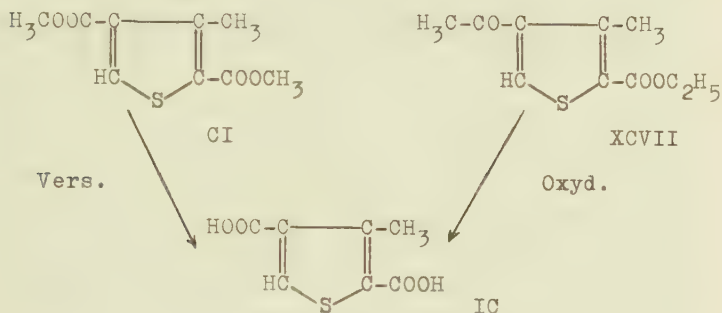


scheinlich, denn bei dieser Form müßte der Ringschluß zum 3-Hydroxy-thiophenderivat begünstigt sein. Daß wir kein eindeutiges Ergebnis erhiel-

ten, liegt vielleicht auch daran, daß in der alkalischen Lösung z. T. durch Anlagerung von Methanol an die Doppelbindung, z.T. durch lokale Erwärmung beim Ringschluß die freie Drehbarkeit wieder hergestellt wird und somit der Ringschluß auch in der anderen Richtung verlaufen kann.

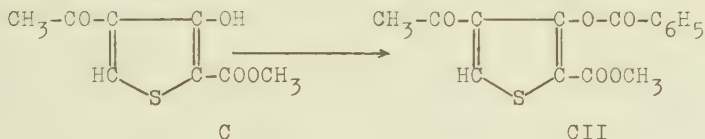
Der 3-Methyl-thiophen-2,4-dicarbonsäure-dimethylester (CI) gab bei der Verseifung in 97 %iger Ausbeute die 3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-(2,4) (IC). Aus Eisessig erhielten wir die Säure in Form kleiner Vielflächener, die im Einschmelzrohr bei 306° schmolzen. Die so erhaltene Säure gab mit der durch Hypochlorit-oxydation aus 4-Acetyl-3-methyl-thiophencarbonsäure-

2-Äthylester (XCVII) erhaltenen (S. 88) keine Schmelzpunktsdepression.



Die als zweites Produkt erhaltene 3-Hydroxyverbindung C gab ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon an der Ketogruppe. Aus Butylacetat erhielten wir orangefarbene Nadelchen vom Schmp. 227 - 229°.

Die Hydroxygruppe konnten wir benzoylieren und erhielten mit 79 % den Benzoylester CII vom Schmp. 124°.

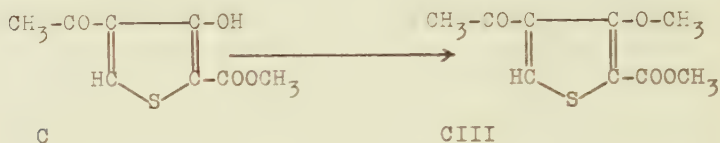


Dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon an der noch vorhandenen Ketogruppe schmolz bei 200 - 201° und gab aus Essigester feinste verfilzte orangefarbene Nadelchen.

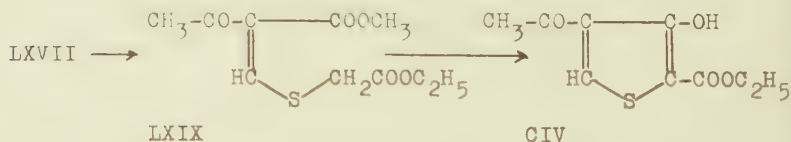
Die Methylierung mit Diazomethan lieferte aus der 3-Hydroxyverbindung C mit 84 %iger Ausbeute den entsprechenden Methyläther CIII. Aus verdünntem Methanol sowie aus Petroläther erhielten wir den 3-Methoxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylester als farblose Nadelchen vom Schmp. 73°.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon an der Ketogruppe er-

gab hier kleine ziegelrote Nadelchen vom Schmelzpunkt 180 - 181° (Essigester).



Aus dem ungesättigten Thioäther LXIX erhielten wir mit 10 %ig. wässrigen Alkali unter Röhren nach einigen Stunden das Salz des 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-äthylesters (CIV) in 28 %iger Ausbeute. Schneller kamen wir zu dem Ester in ähnlicher Ausbeute (26 %) mit fester KOH in wenig Wasser. Im Filtrat befand sich eine kleine Menge der 3-Methyl-thiophen-dicarbonensäure-(2,4), da der auch entstehende Ester verseift wird. Der 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester wurde aus Athanol in Form farbloser kubischer Kristalle vom Schmp. 118° erhalten. Die Eisenchloridreaktion ist violettbraun.



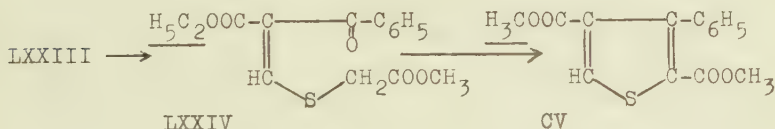
Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon an der Ketogruppe wird in Form orangegelber Nadelchen vom Schmp. 213 - 214° (Essigester) erhalten.

Beim Ringschluss mit methanolischer Kalilauge tritt quantitative Umesterung des Äthylesters ein, mit festem Natriumäthylat in Äther zum größeren Teil.

12) Ringschluß der aus dem Äthoxymethylen-benzoylessigester mit Thioglykolsäureestern erhaltenen ungesättigten Thioäther

Aus dem Äthoxymethylenbenzoylessigsäureäthylester (LXXIII) hatten wir sowohl mit Thioglykolsäuremethyl- als auch -äthylester ein öliges ungesättigtes Sulfid erhalten.

Als wir den Methylester LXXIV mit methanolischer Kalilauge umsetzten, erhielten wir zwar ebenfalls wie oben einen dicken gelben Kristallbrei, beim Versuch, diese Kristalle beim Absaugen mit Äther nachzuwaschen, lösten sie sich jedoch ziemlich leicht auf. Es lag also hier kein Kaliumsalz vor, sondern der entstandene 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-dimethylester (CV) - die Äthylgruppe ist vollkommen umgeestert -, der natürlich ätherlöslich ist. Auch aus dem Filtrat konnte durch Verdünnen mit Wasser noch eine Menge öligere Kristalle erhalten werden, insgesamt eine Ausbeute von 62 % d. Th.. Die Kristalle waren bis auf Spuren von Kaliumsalz in Äther löslich. Aus Methanol erhielten wir grobe farblose Nadeln vom Schmp. 99°. Es war also fast ausschließlich Ringschluß zur Keto- gruppe eingetreten.

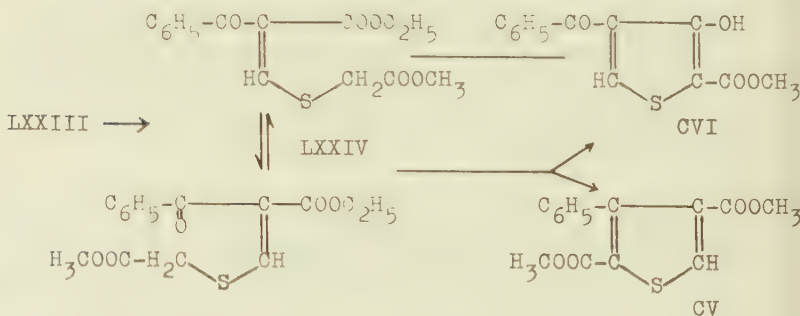


Sollte also hier das Ausgangsprodukt zum größten Teil nur in einer Isomerieform vorliegen? Aus dem Ringschluß wäre dann zu entnehmen, daß die Estergruppe mit der Ketogruppe in cis-Stellung sein müßte.

Zum selben Ergebnis führte die Beobachtung, daß es nicht möglich war, vom Ausgangsprodukt ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon zu erhalten, obwohl ähnliche Verbindungen wie [(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-acetoophenon (LIX) und [(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-propiophenon (XXXVII) noch Reaktion mit DNP-Lösung zeigten.

Wurde der Ringschluß mit trockenem Natriummethylat in Äther durchgeführt, so erhielten wir beim Eindampfen der von dem gelben Salz abgegossenen und gewaschenen Ätherlösung wieder den 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2,4-dimethylester in 33 %iger Ausbeute, noch ganz wenig mit dem -4-äthylester verunreinigt.

Das zurückbleibende gelbe Salz ist in Wasser und Methanol schwer löslich und gibt beim Aufarbeiten den 3-Hydroxy-4-benzoyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (CVI) in 34 %iger Ausbeute. Aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 112°. Mit methanolischer Eisenchloridlösung gibt die Substanz eine violette Färbung.



Mit DNP-Lösung erhielten wir aus CVI ein Derivat an der Ketogruppe. Die erhaltenen orangegelben Nadelchen zeigten einen Schmp. von 208 - 209°.

Der ungesättigte Thioäther LXXV gab mit trockenem Natriumäthylat in Äther analog den 3-Hydroxy-4-benzoyl-

Thiophencarbonsäure-2-ester sowie der daraus durch Verseifung erhaltenen Säuren findet sich in den Tab. 9 u. 10.

T a b e l l e 9

Übersicht über die dargestellten 3,4-substituierten Thiophencarbonsäure-2-ester (ohne Deriv.)

	N a m e	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \quad \text{C}-\text{COOR}'' \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array} $	Sdp. Schmp.	Ausb. in %
1	3,4-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester	$\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{CH}_3$ LXXVI	$79^\circ/0,05$ Nadelchen Smp. 34°	65
2	3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester	$\text{R} = \text{R}'' = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$ LXXVIII	$87^\circ/0,05$ farbl.Fl. ---	68
3	3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-2-methylester	$\text{R}-\text{R}' = -(\text{CH}_2)_4-$ $\text{R}'' = \text{CH}_3$ LXXX	$115^\circ/0,05$ Krist. Smp. 25°	64
4	3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-2-äthylester	$\text{R}-\text{R}' = -(\text{CH}_2)_4-$ $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$ LXXXII	$130^\circ/0,1$ farbl.Fl. ---	58
5	3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester	$\text{R} = \text{R}'' = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ LXXXIII	$137^\circ/0,05$ farbl. Öl ---	78
6	3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-2-methylester	$\text{R} = \text{H}; \text{R}'' = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_3$ LXXXV	$149^\circ/0,1$ hellg. Öl ---	28

Fortsetzung von Tabelle 9

	N a m e	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \text{C}-\text{COOR}'' \\ \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \text{S} \end{array} $	Sdo. Schmp.	Ausb. in %
7	3-(p-Anisyl)- thiophencarbon- säure-2-methylester	$\text{R} = \text{H}; \text{R}'' = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5-\text{OCH}_3$ LXXXVII	--- Nadeln, Smp. 102°	25
8	3-Phenyl-thiophen- carbonsäure-2- methylester	$\text{R} = \text{H}; \text{R}'' = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ LXXXIX	--farbl. Blättchen Smp. 119°	18
9	3-Methyl-thiophen- carbonsäure-2- methylester 47)	$\text{R} = \text{H}; \text{R}'' = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ XCI	$101^\circ/14$ farbl.Fl. ---	49
10	3-Methyl-thiophen- carbonsäure-2- äthylester	$\text{R} = \text{H}; \text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$ XCII	$109^\circ/14$ farbl.Fl. ---	45
11	3-Isobutyl- thiophencarbon- säure-2-methylester	$\text{R} = \text{H}; \text{R}'' = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ XCIV	$79^\circ/0,05$ farbl.Fl. ---	61
12	3-Methyl-4-acetyl- thiophencarbon- säure-2-methylester	$\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_3$ $\text{R} = \text{CO}-\text{CH}_3$ XCVI	$108^\circ/0,1$ dicke Nad. Smp. $69,5^\circ$	62
13	3-Methyl-4-acetyl- thiophencarbon- säure-2-äthylester	$\text{R} = \text{CO}-\text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3; \text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$ XCVII	flaumige Nadelchen Smp. 89°	55

Fortsetzung der Tabelle auf der folgenden Seite

Fortsetzung von Tabelle 9

	N a m e	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \quad \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \quad \quad \text{C}-\text{COOR}'' \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array} $	Sdo. Schmp.	Ausb in %
14	3-Methyl-4-carbomethoxy-thiophencarbonsäure-2-methylester	$\text{R} = \text{COOCH}_3$ $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_3$ CI	lange Nadeln Smp. 102°	25% +36% v.17
15	3-Phenyl-4-carbomethoxy-thiophencarbonsäure-2-methylester	$\text{R} = \text{COOCH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{CH}_3$ CV	grobe Nadeln Smp. 99°	62
16	3-Phenyl-4-carbäthoxy-thiophencarbonsäure-2-äthylester	$\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ CVII ; $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$	farbl. Nadeln Smp. 91°	31% +33% v.19
17	3-Hydroxy-4-acetylthiophencarbonsäure-2-methylester	$\text{R} = \text{CO}-\text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{OH}$; $\text{R}'' = \text{CH}_3$ C	hellg. Blättchen Smp. 148°	36% +25% v.14
18	3-Hydroxy-4-acetylthiophencarbonsäure-2-äthylester	$\text{R} = \text{CO}-\text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$ CIV ; $\text{R}' = \text{OH}$	kub. Kristalle Smp. 118°	28
19	3-Hydroxy-4-benzoylthiophencarbonsäure-2-äthylester	$\text{R} = \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$ CX ; $\text{R}' = \text{OH}$	farbl. Nadeln, Smp. 64°	33% +31% v.16
20	3-Hydroxy-4-benzoylthiophencarbonsäure-2-methylester	$\text{R} = \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{OH}$; $\text{R}'' = \text{CH}_3$ CVI	farbl. Nadeln, Smp. 112°	34% +33% v.15

T a b e l l e 1 0

Übersicht über die dargestellten 3,4-substituierten Thiophencarbonsäuren-(2)

	N a m e der Carbonsäure	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \text{C}-\text{COOH} \\ \backslash \quad / \\ \text{S} \end{array} $	Kristallf. Schmelzp.
1	3,4-Dimethyl-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ LXXVII	dicke Prismen Smp. 187 - 188°
2	3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$ LXXIX	farblose Schuppen, Smp. 111 - 112°
3	3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R}-\text{R}' =$ $-(\text{CH}_2)_4-$ LXXXI	dicke kurze Nadeln Smp. 205 - 206°
4	3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ LXXXIV	farblose Schuppen, Smp. 167 - 168°
5	3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_3$ LXXXVI	farblose Nadeln, Smp. 175°
6	3-(p-Anisyl)-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5-\text{OCH}_3$ LXXXVIII	feine farbl. Nadeln, Smp. 170 - 171°

Fortsetzung der Tabelle auf der folgenden Seite

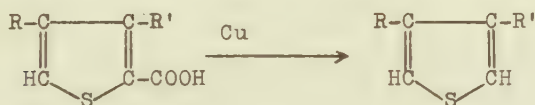
Fortsetzung von Tabelle 10

	N a m e der Carbonsäure	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \quad \text{C}-\text{COOH} \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array} $	Kristallf. Schmelzp.
7	3-Phenyl-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ XC	große Tafeln, Smp. 205 - 206°
8	3-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) ⁴⁸⁾	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ XCIII	farblose Nadeln, Smp. 145°
9	3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ XCV	farblose Nadeln, Smp. 84°
10	3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{CO}-\text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ XCVIII	farblose Nadeln, Smp. 188 - 189°
11	3-Methyl-4-carboxy-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{COOH}$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ IC	kleine Viel- flächner, Smp. 308°
12	3-Phenyl-4-carboxy-thiophencarbonsäure-(2)	$\text{R} = \text{COOH}$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ CVIII	farblose Nadeln, Smp. 263 - 264°

Diese Methode der Synthese von 3,4-substituierten Thiophencarbonsäure-2-estern ist jedoch nicht auf unsere angeführten Beispiele beschränkt, sondern kann auf beliebige β -Keto-hydroxymethylenverbindungen angewandt werden wie z. B. Hydroxymethylen-hydrindon, -tetralon und a. m..

Die dabei entstehenden 3,4-substituierten Thiophencarbonsäure-2-ester haben stets die 5-Stellung unsubstituiert, sodaß in dieser freien reaktionsfähigen α -Stellung noch Substitutionsreaktionen möglich sind.

Die in hohen Ausbeuten aus den Estern durch Verseifung erhaltenen Säuren können durchwegs durch Erhitzen mit Kupferpulver in stets über 70 %igen Ausbeuten zu den Thiophenhomologen decarboxyliert werden.



Hier nun sind beide reaktionsfähige α -Stellungen für Substitutionsreaktionen frei, die auch meist glatt verlaufen.

V. Darstellung von Thiophen-homologen durch
 =====
 Decarboxylierung der 3,4-substituierten
 =====
 Thiophencarbonsäuren-(2)
 =====

Wir decarboxylierten eine Anzahl der erhaltenen Säuren mit Kupferpulver. Dabei vermischten wir die Säure stets gut mit derselben Gewichtsmenge an Naturkupfer C und behandelten die Mischung in einer kleinen Destillationsapparatur mit ganz kurzem Ansatz mit freier

fächelnder Flamme. Beim Entstehen von viel Nebel wurde etwas langsamer erhitzt, um ein Wegsublimieren von Säure (mit dem entweichenden CO_2) zu verhindern; die verwendeten Säuren sublimierten alle etwas.

Die in über 70 %iger Ausbeute übergehenden Flüssigkeiten waren nur schwach gelb gefärbt und wurden bei der zweiten Destillation als farblose, bewegliche, nach Benzolhomologen riechende Flüssigkeiten erhalten. In zwei Fällen erstarrten die Produkte schnell bereits im Kühler und konnten auch in der Sublimationsbirne erhalten werden.

Eine Zusammenstellung der erhaltenen Thiophenhomologen findet sich in Tabelle 11.

T a b e l l e 11

Übersicht über die dargestellten
3,4-substituierten Thiophene

	Ausgangs- säure	Name des Thiophen- homologen	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \quad \text{CH} \\ \backslash \quad \quad / \\ \text{S} \end{array} $	Sdp. Ausb.
1	3,4-Dimethyl- thiophencar- bonsäure-(2)	3,4-Di- methyl- 50) thiophen	$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ CXI	Sdp. 146° 72 %
2	3-Äthyl-4-me- thyl-thiophen- carbonsäure-(2)	3-Äthyl- 4-methyl- thiophen	$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$ CXII	Sdp. 164° 85 %
3	3,4-Tetramethy- len-thiophen- carbonsäure-(2)	3,4-Tetra- methylen- thiophen	$\text{R}-\text{R}' =$ $-(\text{CH}_2)_4-$ CXIII	Sdp. 203° 84°/12 82 %

Fortsetzung von Tabelle 11

	Ausgangs- säure	Name des Thiophen- homologen	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array} $	Sdp. Ausb.
4	3-Phenyl-4-methyl-thiophen-carbonsäure-(2)	3-Phenyl-4-methyl-thiophen 51)	$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ CXIV	$129^\circ/12$ 78 %
5	3-Phenyl-thiophen-carbonsäure-(2)	3-Phenyl-thiophen 52)	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ CXV	Smp. 91° 69 %
6	3-Methyl-thiophen-carbonsäure-(2)	3-Methyl-thiophen 53)	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ CXVI	Sdp. 114° 87 %
7	3-Isobutyl-thiophen-carbonsäure-(2)	3-Isobutyl-thiophen	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ CXVII	Sdp. 175° $61^\circ/12$ 79 %
8	3-Methyl-4-acetyl-thiophen-carbonsäure-(2)	3-Methyl-4-acetyl-thiophen	$\text{R} = \text{CO}-\text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ CXVIII	Smp. 52° ---
9	3-Methyl-thiophen-dicarbon-säure-(2,4)	3-Methyl-thiophen 53)	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ CXVI	Sdp. 114° 78 %
10	3-Phenyl-thiophen-dicarbon-säure-(2,4)	3-Phenyl-thiophen 52)	$\text{R} = \text{H}$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ CXV	Smp. 91° 77 %

H.D. Hartough gibt für die substituierten Thiophene Farbreaktionen mit salpetersaurer Cer-IV-nitratlösung an. Man schüttelt 0,1 - 1 ml des Thiophens mit derselben Menge vom Reagens, wobei sich eine tiefe Färbung über die ganze organische Schicht ausbreitet.⁵⁵⁾

Wir führten diese Reaktionen mit unseren Thiophenen durch und konnten auch hier diese (z. T. bekannten) Farbreaktionen erhalten.

Als weit günstiger erwies es sich jedoch, wegen der kleineren Menge und vor allem der besseren Farbwirkung, anstelle von 0,1 bis 1 ml der beiden Komponenten nur jeweils einen Tropfen zu verwenden und den ganzen Test in einer Porzellanschale als Tüpfelreaktion auszuführen. Beim Versetzen von 1 Tr. Thiophenhomologen mit 1 Tr. der Cernitratlösung in der Porzellanschale färbte sich nach kurzer Zeit das Thiophen (meist tiefblau) und haftete als dünner Farbfilm an der Schale, während beim Bewegen der Schale die gelbe Cer-IV-nitratlösung abfloß, wodurch eine geringe grüne Mischfarbe vermieden wurde.

Bei Verwendung des festen 3-Phenyl-thiophens konnte sowohl die Tüpfelreaktion am heißen Wasserbad ausgeführt als auch das Thiophen in benzolischer Lösung zugesetzt werden. Die tiefrote Farbe löste sich vollkommen in Benzol. Auch bei Zusatz von Wasser oder mehr Benzol veränderte sich die rote Farbe nicht.

Bei den anderen Thiophenen dagegen trat beim Arbeiten in wenig Benzol die Blaufärbung nur teilweise etwas am Rand auf und ging nicht in das Benzol. Die Benzolschicht war von grün über braun bis gelb gefärbt und wurde bei Zusatz von Wasser noch heller. Die wässrige Phase war farblos bis schwach gelb.

Beim Arbeiten in Lösungsmittel traten also weniger charakteristische Färbungen auf.

In der folgenden Tabelle sind die von uns durchgeführten Tüpfelreaktionen zusammengefaßt.

T a b e l l e 1 2

Farbreaktion der Thiophene

	Thiophen- homologes	Tüpfel- reaktion	Bei Hartough ⁵⁵⁾ beschrieben
1	3-Methyl- thiophen (CXVI)	tiefblau	tiefblauer Niederschlag.
2	3,4-Dimethyl- thiophen (CXI)	tiefblau	tiefblau
3	3-Äthyl-4-methyl- thiophen (CXII)	tiefblau	-----
4	3,4-Tetramethylen- thiophen (CXIII)	tiefblau	-----
5	3-Isobutyl- thiophen (CXVII)	blau	-----
6	3-Phenyl-4-methyl- thiophen (CXIV)	blau	-----
7	3-Phenyl- thiophen (CXV)	blutrot	-----

Bei Verwendung der substituierten Thiophencarbonsäure-2-ester zu der Tüpfelreaktion gab es keine Färbung. Nur beim 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-2-methylester trat schwache Orangefärbung ein, während das Reagens gelb gefärbt ist.

Von den erhaltenen Thiophenhomologen wurden durch Substitution einige Derivate erzeugt.

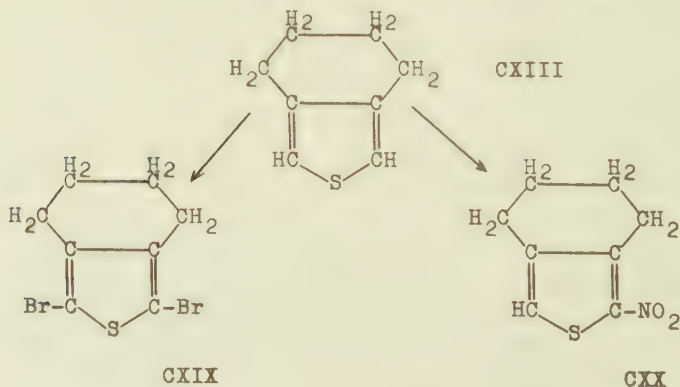
Die Bromierung dieser 3,4-substituierten Thiophene in Methylenchlorid verlief sehr glatt unter sofortigem Entweichen von starken Bromwasserstoff-Nebeln und es wurden quantitativ 2 Mole Brom entfärbt, während nachher die Farbe bestehen blieb.

Beim 3,4-Tetramethylen-thiophen führte die Bromierung zum 2,5-Dibrom-3,4-tetramethylen-thiophen (CXIX). Die feinen farblosen Nadeln (aus Methanol) schmolzen bei 37° .

Beim 3-Äthyl-4-methyl-thiophen ergab die Bromierung nur ein Öl, ebenso wie beim 3-Isobutyl-thiophen, was allerdings zu erwarten war.

Das 3-Methyl-4-acetyl-thiophen (CXVIII) gab ein rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Aus Essigester kristallisierte es in Form roter Blättchen vom Schmp. $233 - 235^{\circ}$.

Die Nitrierung des 3,4-Tetramethylen-thiophens (CXIII) nach V.S. Babasinian⁵⁴⁾ ergab das 2-Nitro-3,4-tetramethylen-thiophen (CXX). Aus Benzol wurden gelbe Blättchen vom Schmp. $245 - 247^{\circ}$ erhalten. Diese Nitrierung mit rauchender HNO_3 in Eisessig/Essigsäureanhydrid hatte also nur eine Nitrogruppe eingeführt.



Die in den letzten beiden Kapiteln erhaltenen Thio-
phenderivate mit noch vorhandener Ketogruppe finden
sich in der folgenden Tabelle wieder.

T a b e l l e 1 3

Zusammenfassung der erhaltenen 4-Acetyl-
und 4-Benzoyl-thiophenderivate und deren
2,4-Dinitrophenylhydrazone

	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{C} \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{HC} \quad \text{S} \quad \text{C}-\text{R}'' \end{array} $	Kristallf. Schmelzp.	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon, Krist., Schmelzpunkt
1	$\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{COOCH}_3$ XCVI	dicke Nadeln, Smp. 69,5°	orangegelbe Nadeln, Smp. 213 - 214°
2	$\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{COOC}_2\text{H}_5$ XCVII	flaumige Nadelchen Smp. 89°	orangerote, ver- filzte Nadeln, Smp 194°
3	$\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$ $\text{R}'' = \text{H}$ CXVIII	Kristalle, Smp. 52°	rote Blättchen, Smp. 233 - 235°
4	$\text{R} = \text{CH}_3; \text{R}' = \text{OH}$ $\text{R}'' = \text{COOCH}_3$ C	hellgelbe Blättchen, Smp. 148°	orangerote Nadelchen, Smp. 227 - 229°
5	$\text{R}' = \text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{COOCH}_3$ CII ; $\text{R} = \text{CH}_3$	grobe Kristalle, Smp. 124°	verfilzte, orange- farbene Nadelchen Smp. 200 - 201°

Fortsetzung der Tabelle auf der folgenden Seite.

Fortsetzung von Tabelle 13

	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{HC} \quad \text{S} \quad \text{C}-\text{R}'' \end{array} $	Kristallf. Schmelzp.	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon, Krist., Schmelzpunkt
6	$\text{R} = \text{CH}_3; \text{R}' = \text{OCH}_3$ $\text{R}'' = \text{COOCH}_3$ CIII	Nadelchen Smp. 73°	kleine, ziegel- rote Nadelchen, Smp. $180 - 181^\circ$
7	$\text{R} = \text{CH}_3; \text{R}' = \text{OH}$ $\text{R}'' = \text{COOC}_2\text{H}_5$ CIV	farbl. ku- bische Krist. Smp. 118°	orangegelbe Nadelchen Smp. $213 - 214^\circ$
8	$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5; \text{R}' = \text{OH}$ $\text{R}'' = \text{COOCH}_3$ CVI	farblose Nadeln, Smp. 112°	orangegelbe Nadelchen, Smp. $208 - 209^\circ$
9	$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5; \text{R}' = \text{OCH}_3$ $\text{R}'' = \text{COOC}_2\text{H}_5$ CIX	gelbliches Öl ---	zinnoberrote Blättchen, Smp. $221 - 222^\circ$

Experimenteller Teil ⁺)

A. Reaktionen der Thioglykolsäureester

mit α, β -ungesättigten Aldehyden

1) Thioglykolsäuremethylester

150 g (1,4 Mol) etwa 85 %ige Thioglykolsäure werden mit 300 ml Methylenchlorid in der Umwälzapparatur bei mäßiger Temperatur etwa 8 Std. entwässert. Zu der wasserfreien Methylenchloridlösung gibt man 120ml Methanol und 5 ml konz. Schwefelsäure. Danach erhitzt man das Gemisch einen Tag lang unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird die Methylenchloridschicht abgetrennt, dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Methylenchlorid wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Der Ester geht bei $46^{\circ}/14$ mm über in einer Ausbeute von 140 g (etwa 90 % d. Th.).

2) Thioglykolsäureäthylester

172 g (1,5 Mol) etwa 80 - 85 %ige Thioglykolsäure

⁺) Alle Schmelzpunkte auf dem Kofler-Heiztisch, unkorrig.. Schwefelbestimmungen von Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach. Für die sorgfältigen C, H und N-Bestimmungen sind wir Frl. H. Pohnert vom hiesigen Institut zu Dank verpflichtet.

werden mit 200 ml Benzol versetzt und etwa 4 Std. in der Unwälzapparatur bei 130 - 140° entwässert. Zu der Lösung gibt man 200 ml 96 %ig. Äthanol sowie 5 ml konz. Schwefelsäure und erhitzt, bis die berechnete Menge Wasser abgeschieden ist (etwa 5 Std.). Nach dem Erkalten wird die Benzollösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Der Äthylester siedet bei 55°/17 mm. Die Ausbeute beträgt 150 g (83 % d. Th.).

3) Thioglykolsäure-anilide

Nach dieser Methode werden Thioglykolsäure-anilid, -p-chlor-anilid, -p-toluidid, -p-anisidid sowie -p-phenetidid hergestellt.

1 Mol sauberes Anilin oder das entsprechende p-substituierte Produkt wird mit 1,1 Mol wasserfreier oder der entsprechenden Menge 85 %iger Thioglykolsäure versetzt, wobei oft bereits eine Erwärmung um 20 - 30° eintritt. Nun wird mit 200 ml Toluol versetzt und die Lösung im Ölbad auf etwa 180 - 190° erhitzt und mit Hilfe eines Wasserabscheiders das Reaktionswasser herausgeholt. Nach etwa 4 Std. sind meist von den theoretisch entstandenen 18 ml Wasser 15 ml übergegangen und es werden nun noch 100 ml Toluol zur Vervollständigung der Reaktion abdestilliert.

Geht man von wasserhaltiger Thioglykolsäure aus, so dauert der ganze Vorgang etwa die doppelte Zeit, da noch zusätzlich etwa 20 ml Wasser aus der Thioglykolsäure übergehen. Nach dem jeweiligen Abdestillieren von 100 ml Toluol wird zur Vorsicht die bei der Abkühlung in das Gefäß nachströmende Luft durch Fieser'sche Lösung geleitet, um den Sauerstoff zu entfernen.

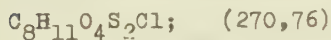
Die Lösungen der Anilide sind meist fast farblos

und erstarren nach etwa 1 Std.. Nun wird der Kristallkuchen auf die Nutsche gebracht, mit etwas Äther übergossen und kurz abgesaugt. Die meist schneeweißen Kristalle werden nun in Äther aufgeschlämmt, nochmals abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet.

Die Ausbeuten an diesen sehr reinen Produkten bewegen sich zwischen 80 und 92 % d. Th.. In reinem Zustand sind sie auch nicht besonders leicht oxydierbar und man kann sie ruhig eine Woche im Vakuumexsiccator stehen lassen, ohne daß sich wesentliche Mengen an Disulfid bilden.

4) 1,1-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-
2-chlor-buten-(2) (I)

10,6 g (0,1 Mol) α -Chlor-crotonaldehyd ⁵⁶⁾ (2,4-Dinitrophenylhydrazon: rote, feine Nadeln vom Smp. 227°) werden mit 25 ml Benzol verdünnt und 18,4 g (0,2 Mol) wasserfreie Thioglykolsäure zugesetzt. Unter starker Wärmetönung (Temperaturanstieg bis ca. 60°) tritt sofortige Reaktion ein und nach mehreren Stunden fällt die feste Verbindung aus. Nach dem Absaugen und Nachwaschen mit kaltem Benzol wird aus Benzol umkristallisiert. Die farblosen, verfilzten Nadelchen schmelzen bei 91° und lösen sich gut in Alkohol, Methylenchlorid, schlechter in Benzol und Wasser. Die Ausbeute beträgt 23,5 g (81 % d. Th.).



3,649 mg Subst. 4,698 mg CO_2 1,299 mg H_2O
9,772 mg Subst. 16,830 mg BaSO_4
9,831 mg Subst. 5,330 mg AgCl

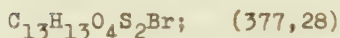
Ber.	C	35,48	H	4,09	S	23,68	Cl	13,10
Gef.		35,12		3,99		23,66		13,40

5) 1,1-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-
2-brom-3-phenyl-propen-(2) (II)

21 g (0,1 Mol) α -Bromzimaldehyd ⁵⁷⁾ werden in 25 ml Benzol gelöst und 18,4 g (0,2 Mol) wasserfreie Thioglykolsäure zugesetzt. Die sofort einsetzende Reaktion läßt die Temperatur bis etwa 50° ansteigen.

Nach einigen Stunden fallen dicke Kristallklumpen aus, die abgesaugt und mit kaltem Benzol gewaschen werden. Die Kristalle lösen sich leicht in Alkohol, Methylenchlorid, schwer in Wasser und Benzol. Aus Benzol erhält man grobe Kristalle, aus Wasser kleine Nadeln, die bei 145 - 146° schmelzen.

Ausbeute 34,5 g (87 % d. Th.).



3,709 mg Subst. 5,682 mg CO₂ 1,228 mg H₂O.
10,475 mg Subst. 12,990 mg BaSO₄
9,878 mg Subst. 4,870 mg AgBr

Ber.	C	41,38	H	3,47	S	17,00	Br	21,18
Gef.		41,81		3,71		17,03		20,98

6) 1-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
1-oxy-buten-(2) (III) und

1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
buten-(2) (IV)

7,0 g Crotonaldehyd (0,1 Mol), frisch destilliert, werden mit 21,2 g (0,2 Mol) Thioglykolsäuremethylester gemischt, wobei keine Temperaturänderung eintritt. Bei Zufügung von 2 Tr. konz. Salzsäure steigt die Temperatur

innerhalb von 2 Minuten bis etwa 90° an, wobei eine größere Menge Wasser gebildet wird. (Trübung und Tropfenausscheidung). Nach einem Tag wird mit Methylenchlorid versetzt, mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert. Im Vakuum erhält man (nach wenig Thioglykolsäuremethylester als Vorlauf) eine farblose leichtbewegliche Flüssigkeit bei 105 bis $112^{\circ}/0,4$ mm.

Als zweite Fraktion destilliert ein gelbliches Öl bei 160 bis $165^{\circ}/0,4$ mm über.

Wiederholte Destillation beider Fraktionen ergibt 2 einheitliche Verbindungen in der Gesamtausbeute von 71 %.

- a) Farblose, leichtbewegliche, übelriechende Flüssigkeit (III), schwerer als Wasser; Sdp. $0,3$ 92° .
Ausbeute: 6 g (34 % d. Th.), bezogen auf Crotonaldehyd.

	4,393 mg Subst.	7,648 mg CO_2	2,638 mg H_2O
$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$	Ber. C 47,70	H 6,86	
(176,23)	Gef. 47,51	6,72	

- b) Gelbliches, dickflüssiges Öl (IV), Sdp. $0,3$ 148° .
Ausbeute: 10,5 g (37 % d. Th.), bezogen auf Crotonaldehyd.

	4,183 mg Subst.	6,864 mg CO_2	2,208 mg H_2O
	11,767 mg Subst.	20,820 mg BaSO_4	
$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}_2$	Ber. C 45,43	H 6,10	S 24,26
(264,36)	Gef. 44,78	5,91	24,29

7) 1-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
1-oxy-3-phenyl-propen-(2) (V) und
1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
3-phenyl-propen-(2) (VI)

32 g (0,3 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 19,8 g (0,15 Mol) Zimtaldehyd vermischt, wobei keine Wärmetönung eintritt. Mit 2 Tr. konz. Salzsäure steigt die Temperatur in kurzer Zeit von 25 auf 55° unter gleichzeitiger Trübung und baldiger Ausscheidung von Wassertropfen. Nach einem Tag wird mit Methylenchlorid versetzt, gewaschen und nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels destilliert. Dabei kommt zuerst noch etwas Thioglykolsäuremethylester und dann Zimtaldehyd und schließlich von 160 bis 203°/0,2 mm orangerote Flüssigkeit. Zurück bleibt eine größere Menge braunen Harzes.

Bei der wiederholten Destillation wird das Hauptprodukt in zwei Verbindungen annähernd konstanter Siedepunkte aufgeteilt mit einer Gesamtausbeute von 61 %:

a) Orangegelbes Öl (V), Sdp._{0,2} 139-141°.

Ausbeute 13 g (36 % d. Th.), bezogen auf Zimtaldehyd.

3,091 mg Subst.	6,850 mg CO ₂	1,560 mg H ₂ O
C ₁₂ H ₁₄ O ₃ S	Ber. C 60,48	H 5,92
(238,30)	Gef. 60,48	5,65

b) Dickflüssiges, rötliches Öl (VI), Sdp._{0,2} 198-203°

Ausbeute 13 g (25 %, bezogen auf Zimtaldehyd).

4,143 mg Subst.	8,518 mg CO ₂	2,109 mg H ₂ O
C ₁₅ H ₁₈ O ₄ S ₂	Ber. C 55,19	H 5,56
(326,43)	Gef. 56,11	5,17

8) S-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
propionaldehyd (VII)

10,6 g Thioglykolsäuremethylester (=9,1 ml = 0,1 Mol) werden mit 20 ml Benzol und 5 Tr. Piperidin versetzt und innerhalb von 15 Min. unter Rühren 5,6 g (= 0,1 Mol = 6,6 ml) frisch destilliertes Acrolein, gemischt mit 10 ml Benzol, zugetropft. Die Temperatur steigt dabei von 25 auf 32°. Es wird noch etwa 1 Std. gerührt, wobei die Temperatur längere Zeit bei etwa 32° bleibt. Nach 1 Tag wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abdampfen des Benzols im Vakuum bei 0,1 mm destilliert. Der Thioäther geht bei 88°/0,1 mm über.

Farblose; bewegliche Flüssigkeit, Dichte etwa 1,2; anhaftender Geruch. Ausbeute 13,5 g (84 % d. Th.).

4,892 mg Subst. 7,991 mg CO₂ 2,689 mg H₂O
7,792 mg Subst. 10,770 mg BaSO₄

C ₆ H ₁₀ O ₃ S	Ber.	C	44,42	H	6,21	S	19,76
(162,21)	Gef.		44,58		6,15		19,13

8 a) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

Mit schwefelsaurer methanolischer DNP-Lösung fallen aus einer methanolischen Lösung von VII nach wenigen Minuten schöne gelbe Nadeln aus, die sich aus Essigester sowie aus Methanol umkrist. lassen. Schmp. 103°.

4,038 mg Subst. 6,250 mg CO₂ 1,462 mg H₂O
1,660 mg Subst. 0,241 ml N₂ bei 21°/733 mm

C ₁₂ H ₁₄ O ₆ N ₄ S	Ber.	C	42,10	H	4,12	N	16,37
(342,33)	Gef.		42,24		4,04		16,28

9) β -(Carbäthoxy-methylmercapto)-
propionaldehyd (VIII)

a) Mit äthanolischer Kalilauge

12 g (= 11 ml = 0,1 Mol) Thioglykolsäureäthylester werden mit 20 ml abs. Äthanol und 2 ml 2n äthanolischer Kalilauge versetzt (schwach alkalisch, etwa p_H 8). Dazu wird innerhalb von 15 Min. unter Rühren eine Lösung von 5,6 g (0,1 Mol) frisch destillierten Acroleins in 10 ml abs. Äthanol zugetropft, wobei die Temperatur von 20 auf etwa 50° ansteigt. Die Lösung bleibt dauernd alkalisch, Verfärbung und damit Verharzung des Aldehyds tritt nicht ein. Nach 1 Tag wird mit einigen Tr. Eisessig neutralisiert, mit Wasser und Methylenchlorid versetzt, gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Methylenchlorids wird am Hochvakuum destilliert. Es geht nur wenig Vorlauf (Thioglykolsäureester) und dann bei 92°/0,15 mm konstant das Hauptprodukt in einer Ausbeute von 13 g (74 % d. Th.) über. Als Rückstand bleiben etwa 2 g schwachgelbes Öl.

b) Mit Natrium in Benzol

0,1 Mol Thioglykolsäureäthylester in 20 ml Benzol werden mit etwa 25 mg Natrium versetzt, wobei sich z.T. das Natriumsalz an der SH-Gruppe bildet und ausfällt. Beim Zutropfen von 0,1 Mol Acrolein in 10 ml Benzol innerhalb von 10 Min. steigt die Temperatur von 25 auf 40°. Nach einem Tag wird mit Eisessig neutralisiert, gewaschen getrocknet und das Benzol abgedampft. Der β -(Carbäthoxy-methylmercapto)-propionaldehyd geht bei 95°/0,2 mm in einer Ausbeute von 12 g (68 % d. Th.) über. Farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von anhaftendem Geruch, schwerer als Wasser.

	4,892 mg Subst.	8,567 mg CO ₂	3,108 mg H ₂ O
C ₇ H ₁₂ O ₃ S	Ber.	C 47,70	H 6,86
(176,23)	Gef.	47,79	7,11

9 c) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

Aus der methanolischen Lösung von VIII fallen mit DNP-Lösung nach kurzer Zeit gelbe Nadeln aus, die sich nach einigen Stunden Stehens in quadratische Blättchen umwandeln. Schmp. 93° (aus Äthanol).

	3,550 mg Subst.	5,710 mg CO ₂	1,456 mg H ₂ O
	3,060 mg Subst.	0,427 ml N ₂ bei 21,5°/733mm	
C ₁₃ H ₁₆ O ₆ N ₄ S	Ber.	C 43,81	H 4,53
(356,35)	Gef.	C 43,89	4,59
			N 15,72
			15,62

10) B-(Carbäthoxy-methylmercapto)-butyraldehyd (IX)

a) Mit äthanolischer Kalilauge

12 g (0,1 Mol) Thioglykolsäureäthylester werden mit 20 ml abs. Äthanol verdünnt und 2n äthanolische Kalilauge zugetropft bis p_H 8(2,5 ml). Dann werden 7 g (0,1 Mol) frischdestillierter Crotonaldehyd, verdünnt mit 10 ml Äthanol, unter Rühren im Verlauf von etwa 15 Min. zugetropft, wobei die Temperatur von 23 auf 43° ansteigt. Nach einem Tag wird mit Eisessig neutralisiert, mit Wasser und Methylenchlorid versetzt, gewaschen und die Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird am Hochvakuum destilliert. Nach einem kurzen Vorlauf (etwa 1 g Thioglykolsäureester) destilliert das Hauptprodukt bei 89 - 91°/0,15 mm in einer Ausbeute von 13,5 g (71 % d. Th.) über. Zurück bleibt nur etwa 1 g gelbes Öl. Bei der wiederholten Destillation siedet die Hauptfraktion bei 88 - 89°/0,2 mm.

b) Mit Piperidin in Benzol

0,1 Mol Thioglykolsäureäthylester in 20 ml Benzol werden mit 5 Tr. Piperidin versetzt und unter Rühren in 10 Min. 0,1 Mol Crotonaldehyd in 10 ml Benzol zufließen gelassen. Die Temperatur steigt dabei von 25 auf 30° und bleibt bei weiterem Rühren noch einige Zeit bei 30°. Nach einem Tag wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der β -(Carbäthoxymethylmercapto)-butyraldehyd geht ziemlich konstant bei 90°/0,2 mm in einer Ausbeute von 14 g (73 % d.Th.) über. Farblose Flüssigkeit, schwerer als Wasser, mit anhaftendem Geruch.

	3,758 mg Subst.	6,928 mg CO ₂	2,491 mg H ₂ O
	11,416 mg Subst.	13,800 mg BaSO ₄	
C ₈ H ₁₄ O ₃ S	Ber.	C 50,50	H 7,42 S 16,85
(190,26)	Gef.	50,31	7,55 16,59

11) β -(Carboxy-methylmercapto)-
hydrozimtaldehyd (XIII)

10,5 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 20 ml Methanol und dann unter Kühlung mit 50 ml 2n Natriummethylatlösung versetzt. Dann werden 13,2 g (0,1 Mol) Zimtaldehyd in 10 ml Methanol unter Kühlung zugesetzt (starke Wärmetönung). Nach etwa 12 Std. ist ein dicker Niederschlag ausgefallen, der abgesaugt, kurz mit kaltem Methanol und dann mit Äther gewaschen wird. Das entstandene Natriumsalz wird in viel Wasser gelöst und mit verdünnter Salzsäure die Säure ausgefällt. Nach dem Absaugen und Waschen kristallisiert man aus Wasser um und erhält farblose Blättchen vom Schmp. 155°. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol und Äther, schwer in kaltem Wasser. Die Ausbeute beträgt 9 g (40 % d. Th.)

			3,242 mg Subst.	6,984 mg CO ₂	1,555 mg H ₂ O
			9,377 mg Subst.	9,700 mg BaSO ₄	
C ₁₁ H ₁₂ O ₃ S	Ber.	C	58,90	H 5,39	S 14,30
(224,27)	Gef.		58,79	5,37	14,21

12) β -(Carbomethoxy-methylmercapto)-
hydrozimaldehyd (XIV)

2,3 g (0,01 Mol) der oben erhaltenen Säure XIII werden mit 20 ml Methanol und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure einige Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird mit Äther versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung die restliche Säure ausgewaschen. Nach dem Eindunsten des Äthers wird der hinterbleibende feste Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Der Niederschlag ist äußerst voluminös und schließt das Wasser sehr stark ein, sodaß die ganze Flüssigkeit zu einem Gel erstarrt, das beim Abfiltrieren nur wenig Rückstand hinterläßt. Feinste, verfilzte Nadelchen, die bei 89° schmelzen; leicht löslich in Methanol und heißem Wasser, schwer in kaltem Wasser.
Ausbeute 1,6 g (67 % d. Th.).

			4,288 mg Subst.	9,423 mg CO ₂	2,260 mg H ₂ O
			8,955 mg Subst.	9,700 mg BaSO ₄	
C ₁₂ H ₁₄ O ₃ S	Ber.	C	60,48	H 5,92	S 13,46
(238,30)	Gef.		59,97	5,90	13,62

13) β -(Carbäthoxy-methylmercapto)-
hydrozimaldehyd (XV)

2,3 g (0,01 Mol) der Säure XIII werden mit 20 ml abs. Äthanol und einigen Tr. konz. Schwefelsäure einige

Stunden zum Sieden erhitzt. Nach der Abkühlung wird Äther und Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt und die nicht umgesetzte Säure zusammen mit der Schwefelsäure als Salz ausgewaschen. Der Äther wird nach dem Trocknen abgedampft und der feste Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Farblose Blättchen, Schmp. 70°. Ausbeute 1,5 g (60 % d. Th.).

			3,299 mg Subst.	7,458 mg CO ₂	1,826 mg H ₂ O
			7,731 mg Subst.	7,200 mg BaSO ₄	
C ₁₃ H ₁₆ O ₃ S	Ber.	C	61,88	H	6,39
(252,32)	Gef.		61,70		6,19
					S 12,71
					12,79

14) 5-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (X)

35,3 g (0,33 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit 300 ml Methanol versetzt und unter Kühlung und Rühren 350 ml in Natriummethylatlösung (16 ml mehr als die zur Abspaltung von HCl nötige Menge) zugetropft unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von 10 bis 15°. Der anhaftende Geruch des Esters verschwindet durch Salzbildung an der SH-Gruppe und die Lösung reagiert schwach alkalisch.

Nun werden unter Rühren und Kühlung 0,33 Mol (35 g) α-Chlorcrotonaldehyd zugetropft, wobei die Temperatur bei etwa 15° gehalten wird. Die Reaktion ist stark exotherm. Die Lösung trübt sich nach kurzem Zutropfen und scheidet Kochsalz aus. Am Ende der Reaktion ist die vorher fast farblose Lösung orange gefärbt. Der stechende Geruch des Aldehyds ist nach 1 Std. ganz verschwunden und man kann bereits den aromatischen Geruch des 5-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylesters wahrnehmen. Über Nacht wird die Lösung dunkler und wird dann aufgearbeitet. Das überschüssige Methylat wird mit Eisessig neutralisiert und etwa 400 ml Methanol abgedampft.

Dann wird mit Wasser und verdünnter Säure versetzt, wobei sich eine braune Ölschicht unter der wässrigen Phase absetzt, die in Methylenchlorid aufgenommen wird. Nach zweimaligem Ausschütteln der wässrigen Schicht mit dem Lösungsmittel wird die Lösung getrocknet und das Methylenchlorid abgedampft. Am Wasserstrahlvakuum kommen bei 12 mm zuerst einige Tropfen bei 48° (nicht umgesetzte Ausgangsprodukte) und dann geht der 5-Methylthiophencarbonsäure-2-methylester bei 99 - 105°/12 mm als hellgelbe, leichtbewegliche Flüssigkeit von ätherischem Geruch über.

Am Hochvakuum kommt bei 140 - 155°/0,3 mm eine gelbe ölige Flüssigkeit, aus der sich gegen Ende Kristalle der 5-Methylthiophencarbonsäure-(2) ausscheiden. Bei wiederholter Destillation der ersten Fraktion siedet der gewünschte Ester konstant bei 99°/12 mm. Er wird in einer Ausbeute von 18 g (35 % d. Th.) erhalten. Farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit, schwerer als Wasser.

An höher siedendem Produkt entstehen etwa 10 g (20 % d. Th.) sowie etwa 1 g obiger Säure (3 % d. Th.). Es hinterbleibt eine größere Menge Harz.

	6,850 mg Subst.		13,556 mg CO ₂		3,158 mg H ₂ O		
	13,453 mg Subst.		19,430 mg BaSO ₄				
C ₇ H ₈ O ₂ S	Ber.	C	53,82	H	5,16	S	20,53
(156,20)	Gef.		54,01		5,16		19,84

15) 5-Methylthiophencarbonsäure-2-äthylester (XII)

24 g (0,2 Mol) Thioglykolsäureäthylester werden mit 100 ml abs. Äthanol versetzt und unter Kühlung und Rühren 220 ml 1n Natriumäthylatlösung so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 15° steigt. Nun wird bei diesen Bedingungen α -Chlorcrotonaldehyd (21 g = 0,2 Mol) zuge-

tropft. Dabei trübt sich die Lösung unter gleichzeitiger Hellbraunfärbung und bis zum Ende der Reaktion hat sich eine größere Menge Kochsalz ausgeschieden. Nach einem Tag wird mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Methylenchlorid versetzt, die hellbraune Methylenchloridschicht gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Bei 0,8 mm erhält man von 72 - 80° eine größere Menge schwachgelber Flüssigkeit und nach wenig Zwischenfraktion ein orangerotes Öl bei 140 - 170°/1,2 mm.

Bei wiederholter Destillation am Wasserstrahlvakuum siedet die erste Fraktion konstant bei 108°/12 mm.

Der 5-Methyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester wird in einer Ausbeute von 9 g (26 % d. Th.) erhalten.

Farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit von angenehmem Estergeruch.

An Zweitprodukt entstehen 7 g (etwa 20 %).

Die Zwischenfraktion erstarrt zum Teil und hier erhält man etwa 1 g (3 %) Säure.

3,708 mg Subst.	7,669 mg CO ₂	2,010 mg H ₂ O
12,267 mg Subst.	16,670 mg BaSO ₄	
C ₈ H ₁₀ O ₂ S	Ber.	C 56,44 H 5,92 S 18,83
(170,23)	Gef.	56,44 6,07 18,66

16) 5-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) (XI)

15,6 g (0,1 Mol) 5-Methylthiophencarbonsäure-2-methylester werden mit 100 ml 2n wässriger NaOH versetzt und etwa 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Aus der Emulsion des gelblichen Öles mit der wässrigen Lauge hat sich in dieser Zeit eine klare gelbe Lösung gebildet. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, wobei die 5-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) sehr voluminös flockig ausfällt. Nach dem Absaugen und

Nachwaschen wird sie aus Wasser umkristallisiert.
 Farblose, sehr lange Nadeln, die bei 139° schmelzen.
 Die Säure ist sehr leicht löslich in Alkohol, Äther
 und Methylenchlorid, schwer löslich in kaltem Wasser.
 Ausbeute 13,5 g (95 % d. Th.)

5,006 mg Subst. 9,271 mg CO₂ 1,948 mg H₂O
 9,560 mg Subst. 15,520 mg BaSO₄

C ₆ H ₆ O ₂ S (142,17)	Ber.	C	50,68	H	4,25	S	22,55
	Gef.		50,54		4,35		22,30

17) 5-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylester (XVIII)

21 g (0,2 Mol) Thioglykolsäuremethylester werden mit
 100 ml Methanol versetzt und 230 ml 1n Natriummethylat-
 lösung langsam unter Kühlung zugefügt. Dann werden 42 g
 (0,2 Mol) α -Bromzimaldehyd, gelöst in 100 ml Methanol,
 unter Kühlung und Rühren zugefügt, wobei sich die Lö-
 sung braun färbt. Erst nach einem Tag hat sich Kalium-
 bromid ausgeschieden. Nun wird mit Eisessig neutrali-
 siert, etwa 2/3 des Methanols abgedampft und nach dem
 Erkalten mit Methylenchlorid, Wasser und verdünnter
 Salzsäure versetzt. Nach dem Waschen der Methylenchlo-
 ridlösung wird diese über Natriumsulfat getrocknet und
 das Lösungsmittel abgedampft. Schließlich wird im Sä-
 belkolben destilliert, wobei von 141 - 150°/1 mm eine
 hellgelbe Flüssigkeit übergeht, die in der Vorlage er-
 starrt. Bei 150 - 160°/1 mm kommt weitere Flüssigkeit,
 die jedoch nicht mehr fest wird und wahrscheinlich das
 nicht ringgeschlossene Produkt darstellt.

Das erstarrte Produkt erweist sich als 5-Phenylthiophen-
 carbonsäure-2-methylester. Er ist unlöslich in Wasser,
 leicht löslich in Äther und Benzol, gut löslich in heis-
 sem Methanol. Aus Methanol erhält man zunächst schwach-

gelbe, grobe Nadeln, bei weiterem Umkristallisieren farblose Täfelchen mit dem Schmelzpunkt 99° .

Ausbeute 5 g (11,5 % d. Th.)

3,691 mg Subst. 8,939 mg CO_2 1,572 mg H_2O
 9,339 mg Subst. 10,050 mg BaSO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$	Ber.	C	66,03	H	4,62	S	14,69
(218,27)	Gef.		66,04		4,77		14,78

18) 5-Phenylthiophencarbonsäure-(2) (XIX)

4,4 g (0,02 Mol) 5-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylester (XVIII) werden in 20 ml Methanol gelöst und 20 ml 2n methanolische Kalilauge zugefügt. Nach kurzem Erhitzen trübt sich die Lösung und es entsteht ein dicker Niederschlag. Nach etwa einer Viertelstunde wird abgekühlt und das in Methanol unlösliche Kaliumsalz abgesaugt und kurz nachgewaschen. Das auch in Wasser unlösliche Salz wird mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Äther versetzt und so die entstehende freie Säure kontinuierlich in die Ätherschicht überführt. Durch diese ständige Gleichgewichtsverschiebung ist in kurzer Zeit das Salz verschwunden und die entstandene Säure im Äther gelöst. Die Ätherlösung wird abgetrennt, gewaschen, getrocknet und der Äther abgedampft.

Die hinterbleibende Säure ist leicht löslich in Äther, Benzol und Methanol, unlöslich in Wasser.

Aus Methanol/Wasser 1 : 1 umkristallisiert, erhält man farblose lange Blättchen, die sich bei 140° z. T. in eine andere Kristallform umwandeln und bei 188 bis 189° schmelzen. Ausbeute 3,7 g (90 % d. Th.)

3,206 mg Subst. 7,576 mg CO_2 1,126 mg H_2O
 9,214 mg Subst. 10,700 mg BaSO_4

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$	Ber.	C	64,68	H	3,95	S	15,70
(204,24)	Gef.		64,48		3,93		15,95

B. Reaktionen der Thioglykolsäure und
=====
ihrer Ester mit β -Keto-aldehyden
=====

I. Reaktionsprodukte des Hydroxymethylen-
methyläthylketons

1) 2- [(Carbomethoxy-methylmercapto)-
methylen]-butanon-(3) (XXIII)

10 g (0,1 Mol) frisch hergestelltes, festes Hydroxymethylen-methyläthylketon (XXI) werden mit 10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester versetzt und durch Erwärmen auf 70° in Lösung gebracht. Mit 2 Tr. konz. Salzsäure tritt sofort eine Erwärmung von 68 auf etwa 80° ein. Bei der Abkühlung erfolgt Trübung und Wasserausscheidung. Durch anschließend durchgeführte Hochvakuumdestillation erhält man nach wenig Vorlauf (festes Ausgangsprodukt) das ungesättigte Sulfid als hellgelbes Öl bei $144 - 146^{\circ}/0,4$ mm in einer Ausbeute von 14,7 g (78 % d. Th.).

Bei erneuter Destillation siedet es bei $120^{\circ}/0,05$ mm. In Kältemischung erstarrt das Öl. Aus Methanol erhält man durch Tiefkühlung farblose feine Stäbchen, die bei 31° schmelzen. Sie sind sehr leicht löslich in Methanol, Benzol, Äther, Chloroform, wenig in Wasser.

5,138 mg Subst. 9,515 mg CO_2 2,830 mg H_2O
 9,834 mg Subst. 12,010 mg BaSO_4

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$	Ber.	C	51,03	H	6,24	S	17,03
(188,25)	Gef.		50,52		6,16		16,77

2) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

Etwa 200 mg von XXIII werden in wenig Methanol gelöst und mit 10 ml 0,1n schwefelsaurer methanolischer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ⁺⁾ versetzt. Es entsteht sofort ein roter Niederschlag, der abgesaugt und mit Methanol gewaschen wird. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon ist unlöslich in Methanol, schlecht löslich in Aceton, Methylenchlorid und Essigester, ganz gut in heißem Butylacetat.

Aus Butylacetat erhält man tiefrote glänzende Schuppen vom Schmelzpunkt 205 - 206°.

4,392 mg Subst. 7,411 mg CO₂ 1,834 mg H₂O
2,650 mg Subst. 0,363 ml N₂ bei 717 / 24°

C ₁₄ H ₁₆ O ₆ N ₄ S	Ber.	C	45,64	H	4,38	N	15,21
(368,38)	Gef.		46,05		4,67		14,86

3) 1,1-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-
2-methyl-butanon-(3) (XX)

20 g (0,2 Mol) des festen Hydroxymethylen-methyläthylketons (XXI) werden mit 36,8 g (0,4 Mol) wasserfreier Thioglykolsäure durch Erwärmen auf 25° in Lösung gebracht. Innerhalb von 5 Minuten steigt nun die Temperatur weiter bis 45°; bei Zufügung von 2 Tr. konz. Salzsäure erfolgt die Reaktion schneller.

Das nun dickflüssige orangegelbe Öl erstarrt auch nach einer Woche beim Anreiben nicht; auch Einleiten von

⁺⁾ Diese DNP-Lösung wurde bereitet durch Lösen von 20 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 100 ml konz. H₂SO₄ und 900 ml Methanol.

HCl-Gas unter Eiskühlung führt nicht zu einem festen Produkt.

Das ölige Mercaptal wird gleich als Rohprodukt zum Ester weiterverarbeitet.

4) 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
2-methyl-butanon-(3) (XXII)

Das Rohprodukt XX (0,2 Mol) wird in 80 ml Methanol gelöst und mit 30 ml Wasser und 4 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die klare gelbe Lösung trübt sich nach einigen Stunden und es scheidet sich der Ester als spezifisch schwerere Flüssigkeit aus. Nach einem Tag wird mit Wasser versetzt, das Öl mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und das Lösungsmittel abgedampft bis 100°/12 mm. Es hinterbleibt ein grünlich-gelbes Öl in einer Rohausbeute von 52 g (88 % d. Th.).

Bei der Destillation tritt Zersetzung ein unter Bildung des ungesättigten Sulfids XXIII.

Mit DNP-Lösung entsteht aus dem oben erhaltenen Rohprodukt zuerst kein Niederschlag. Nach einigen Minuten erhält man jedoch beim Reiben ein rotes DNP vom Schmp. 205°. Der Mischschmelzpunkt mit I,2 zeigt, daß es mit diesem identisch ist. Es war also in geringem Umfang Spaltung zum ungesättigten Sulfid eingetreten.

5) 3,4-Dimethyl-thiophencarbonsäure-
2-methylester (LXXVI)

52 g Rohprodukt XXII (0,176 Mol) werden mit 50 ml Methanol gemischt und mit 200 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung (frisch bereitet) versetzt. Dabei tritt sofort eine Temperatursteigerung von 25 auf 37° ein unter gleichzeitiger Orangefärbung der Lösung.

Nun wird 15 Minuten zu schwachem Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt dick gelatinös das Natriumsalz des abgespaltenen Thioglykolsäuremethylesters aus. Nach einer Stunde wird der Ansatz mit 1 Liter Eiswasser versetzt und von den ausgefallenen Flocken des festen 3,4-Dimethylthiophencarbonsäure-2-methylesters abgesaugt. Ansäuern der Lösung erhöht die Ausbeute nicht mehr wesentlich. Nach dem Trocknen erhält man 19,5 g (65 % d. Th.) schwach gefärbten Esters. Er ist wenig löslich in Wasser, gut in Methanol, Benzol, Chloroform und Äther. Aus Methanol erhält man bei Tiefkühlung farblose feine Nadelchen vom Schmp. 34° . Auf Hydroxy-methylenverbindung bezogen beträgt die Ausbeute 57 %.

	4,793 mg Subst.	9,840 mg CO ₂	2,510 mg H ₂ O
	11,332 mg Subst.	15,250 mg BaSO ₄	
C ₈ H ₁₀ O ₂ S	Ber.	C 56,44	H 5,92 S 18,83
(170,23)	Gef.	56,00	5,86 18,48

6) 3,4-Dimethyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXVII)

a) Durch Verseifung des Esters LXXVI

8,5 g (0,05 Mol) 3,4-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXVI) werden mit 50 ml 4n wässriger NaOH 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit hat sich das Öl bis auf wenige braune Flocken gelöst, von denen nach der Abkühlung abfiltriert wird. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure fällt dick flockig die weiße Säure aus, die nach dem Absaugen und Trocknen eine Ausbeute von 7,5 g (96 % d. Th.) ergibt. Die Säure ist leicht löslich in Äther, Methanol und Chloroform, weniger leicht in Wasser. Aus verdünntem Methanol erhält man dicke farblose Prismen vom Schmelzpunkt $187 - 188^{\circ}$.

b) Aus dem ungesättigten Thioäther XXIII

9,4 g (0,05 Mol) 2-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-butanon-(3) (XXIII) werden nach Lösung in Methanol mit 30 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung versetzt und 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nun werden 30 ml 2n wässriger NaOH zugesetzt und der Kolbeninhalt mit aufgesetztem kurzen Steigrohr eine halbe Std. in der Siedehitze verseift. Der Methylalkohol destilliert dabei zum größten Teil ab. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugesetzt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die Ausbeute an trockener Säure beträgt hier 4 g (51 %).

	4,289 mg Subst.	8,436 mg CO ₂	1,995 mg H ₂ O	
	10,299 mg Subst.	15,040 mg BaSO ₄		
C ₇ H ₈ O ₂ S	Ber.	C 53,82	H 5,16	S 20,53
(156,21)	Gef.	53,68	5,21	20,06

7) 3,4-Dimethyl-thiophen (CXI)

5,2 g (0,033 Mol) 3,4-Dimethylthiophencarbonsäure-(2) (LXXVII) werden mit 5 g Kupferpulver (Naturkupfer C) gut vermischt und im Destillationskolben mit kurzem Ansatz über freier Flamme fächelnd erhitzt. Beim Entstehen weißer Nebel wird die Temperatur etwas erniedrigt, da sonst die noch z. T. vorhandene Carbonsäure ebenfalls wegsublimiert. Erst nach etwa 10 Min. wird der Kolbeninhalt etwas stärker erhitzt, um die letzten Anteile des 3,4-Dimethylthiophens überzutreiben. Man erhält es so hellgelb in einer Ausbeute von 2,7 g (72 % d. Th.). Unter Normaldruck siedet die Flüssigkeit wasserklar bei 146-147° (Lit. 144-146°; 148°).

	4,156 mg Subst.	9,794 mg CO ₂	2,709 mg H ₂ O	
	12,461 mg Subst.	25,830 mg BaSO ₄		
C ₆ H ₈ S	Ber.:	C 64,23	H 7,19	S 28,58
(112,20)	Gef.:	64,31	7,29	28,47

II. Reaktionsprodukte des Hydroxy-
methylen-diäthylketons

1) 2-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-
methylen]-pentanon-(3) (XXVII)

11,4 g (0,1 Mol) Hydroxymethylen-diäthylketon (XXIV) werden geschmolzen und nach etwas Abkühlung mit 10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester vermischt. Durch Zusatz von 1 Tr. konz. Salzsäure erhöht sich die Temperatur innerhalb von 5 Minuten von 25 auf 33°. Eine Probe ergibt mit methanolischer DNP-Lösung sofort einen kupferroten Niederschlag, den die Ausgangsprodukte nicht geben. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch bis etwa 90° erhitzt. Nach der Abkühlung wird gleich aus dem selben Gefäß das entstandene Wasser im Vakuum abgezogen und schließlich im Hochvakuum bei 0,1 mm destilliert. Dabei erhält man bei 42 - 46° 3 g farblose Flüssigkeit (Ausgangsprodukte) und anschließend bei 132 bis 136° 15 g (69 % d. Th.) hellgelbe ölige Flüssigkeit. Es hinterbleibt nur wenig Rückstand.

Bei der wiederholten Destillation siedet das Öl bei 133°/0,1 mm.

4,962 mg Subst.		9,640 mg CO ₂	3,050 mg H ₂ O
10,782 mg Subst.		12,500 mg BaSO ₄	
C ₉ H ₁₄ O ₃ S	Ber.	C 53,44	H 6,98 S 15,85
(202,28)	Gef.	53,00	6,88 15,92

2) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

319,4 mg XXVII werden mit 5 ml Methanol gemischt und mit 20 ml DNP-Lösung versetzt. Dabei fallen sofort rote

kupferglänzende Schuppen aus, die abgesaugt und mit Methanol gewaschen werden. Die Ausbeute an trockener Substanz beträgt 483,2 mg (78 % d. Th.).

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon ist schlecht löslich in Methanol, gut in Aceton, Butylacetat, Chloroform und Essigester. Aus wenig Essigester werden schön kupferrote Schuppen vom Schmp. 161 - 162° erhalten.

	4,298 mg Subst.	7,401 mg CO ₂	1,825 mg H ₂ O	
	2,698 mg Subst.	0,347 ml N ₂	bei 21°/731 mm	
C ₁₅ H ₁₈ O ₆ N ₄ S	Ber.	C 47,11	H 4,75	N 14,62
(382,41)	Gef.	C 46,99	4,75	14,52

3) 1,1-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-
2-methyl-pentan-on-(3) (XXV)

22,8 g (0,2 Mol) Hydroxymethylen-diäthylketon (XXIV) werden geschmolzen (40°) und nach kurzer Abkühlung mit 36,8 g (0,4 Mol) wasserfreier, frisch destillierter Thioglykolsäure vermischt. Dabei steigt die Temperatur innerhalb von 5 Min. von 25 auf etwa 55° und die Mischung wird hellgelb und dickflüssig. Zusatz von 2 Tr. konz. Salzsäure zu Beginn beschleunigt die Reaktion noch etwas, bringt aber sonst keine Vorteile.

Das zähe Öl wird auch nach einer Woche noch nicht kristallin. Auch Anreiben mit Lösungsmittel bringt es nicht zur Erstarrung, was zur Weiterverarbeitung zum folgenden Ester auch nicht nötig ist.

4) 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
2-methyl-pentan-on-(3) (XXVI)

Das oben erhaltene Rohprodukt XXV (0,2 Mol) wird mit einer Mischung aus 80 ml Methanol und 30 ml Wasser ver-

dünnt und anschließend mit 4ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die klare Lösung trübt sich nach etwa 4 Std. und entmischt sich nachher in 2 Schichten, wobei der entstandene schwere Ester die untere Schicht bildet, während nichtumgesetzte Säure in der oberen, Methanolschicht verbleibt. Nach einem Tag wird der ganze Kolbeninhalt mit Wasser und Methylenchlorid versetzt, die wässrige Schicht einigemal ausgeschüttelt, das Methylenchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert.

Bei anschließender einstündiger Behandlung am Wasserstrahlvakuum bei 100° tritt noch keine Zersetzung ein. Es hinterbleibt ein gelbes dickes Öl in einer Rohausbeute von 55,6 g (99 % d. Th.), bezogen auf Hydroxymethylen-diäthylketon (XXIV).

Hochvakuumdestillation führt zur Zersetzung unter Rauchentwicklung und Thioglykolsäureester-Abspaltung und Bildung des ungesättigten Thioäthers XXVII.

5) 3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-
2-methylester (LXXVIII)

55,6 g (0,198 Mol) des oben erhaltenen roh. Mercaptals XXVI werden mit 30 ml Methanol verdünnt und zu einer frisch bereiteten Lösung von 10 g Natrium in 200 ml Methanol gegossen. Die Temperatur steigt dabei innerhalb weniger Minuten von 20 auf 35°, wobei fast keine Vertiefung der Farbe eintritt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 15 Min. zu schwachem Rückfluß erhitzt. Nach zweistündigem Stehen, bei dem sich gelartig das Natriumsalz des Thioglykolsäureesters abscheidet, wird aufgearbeitet. Mit Eiswasser und verdünnter Salzsäure erhält man ein gelbes Öl, das mit Methylenchlorid ausgeschüttelt wird. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 40 g gelbe leichtbewegliche Flüssigkeit zurück.

Am Hochvakuum erhält man von 35 - 60°/0,2 mm etwa 7 g farblose Flüssigkeit (Thioglykolsäuremethylester) und dann von 90 - 103°/0,1 mm das Hauptprodukt als schwachgelbe, leichtbewegliche Flüssigkeit (schwerer als Wasser) in einer Ausbeute von 22,6 g (68 % d. Th., bzw. 61 % d. Th. bezogen auf die Hydroxymethylenverbindung). Bei wiederholter Fraktionierung siedet der Ester farblos bei 87 - 88°/0,05 mm.

	5,118 mg Subst.	10,845 mg CO ₂	3,070 mg H ₂ O
	11,185 mg Subst.	14,470 mg BaSO ₄	
C ₉ H ₁₂ O ₂ S	Ber.	C 58,68	H 6,56 S 17,40
(184,26)	Gef.	57,78	6,71 17,76

6) 3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIX)

a) Durch Verseifung von LXXVIII:

18,4 g (0,1 Mol) 3-Äthyl-4-methylthiophencarbonsäure-2-methylester (LXXVIII) werden mit 100 ml 4n wässriger Natronlauge am Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde hat sich das gelbliche Öl vollkommen gelöst. Die erkaltete orange gefärbte Lösung wird nach dem Filtrieren mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der dicke weiße Niederschlag ergibt nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen eine Ausbeute von 16 g (94 % d. Th.). Die Säure ist gut löslich in Methanol, Äther, Chloroform und Benzol, schlecht in Wasser. Aus verdünntem Methanol erhält man farblose Schuppen vom Schmp. 111 - 112°.

b) Aus dem ungesättigten Thioäther XXVII:

10,1 g (0,05 Mol) 2-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-pentanon-(3) (XXVII) werden in 10 ml Methanol gelöst, mit 30 ml 2n methanolischer Natriummethylat-

lösung versetzt und eine Viertelstunde zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Zusatz von 30 ml 2n wässriger NaOH wird der Kolbeninhalt mit aufgesetztem kurzen Steigrohr eine halbe Std. in der Siedehitze verseift. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die Ausbeute an trockener Säure LXXIX beträgt hier 4,7 g (55 % d. Th.).

5,062 mg Subst.		10,490 mg CO ₂	2,640 mg H ₂ O
9,643 mg Subst.		13,300 mg BaSO ₄	
C ₈ H ₁₀ O ₂ S	Ber.	C 56,44	H 5,92 S 18,83
(170,24)	Gef.	56,54	5,84 18,94

7) 3-Äthyl-4-methyl-thiophen (CXII)

6 g (0,035 Mol) 3-Äthyl-4-methyl-thiophencarbon-säure-(2) (LXXIX) werden mit 6 g Kupferpulver (Naturkupfer C) innig verrieben und im Destillationskolben mit kurzem Ansatz über freier Flamme erhitzt. Dabei wird unter Fächeln am Anfang nur so stark erhitzt, daß wenig Nebel entstehen, um das Wegsublimieren der Säure zu verhindern. Es destillieren dabei 3,8 g (85 % d. Th.) fast farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit über. Das 3-Äthyl-4-methyl-thiophen siedet unter Normaldruck bei 164° als farblose Flüssigkeit von benzolischem Geruch.

4,078 mg Subst.		9,928 mg CO ₂	2,839 mg H ₂ O
C ₇ H ₁₀ S	Ber.	C 66,60	H 7,99
(126,22)	Gef.	66,44	7,79

III. Reaktionsprodukte des 1-Hydroxy-
methylen-cyclohexanon-(2)

1) 1-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-
cyclohexanon-(2) (XXXII)

12,6 g (0,1 Mol) 1-Hydroxymethylen-cyclohexanon-(2) (XXVIII) werden mit 10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester und 2 Tr. konz. Salzsäure versetzt. Nach kurzer Zeit wird die klare Mischung trübe vom ausgeschiedenen Wasser und innerhalb von 5 Min. steigt die Temperatur von 20 auf etwa 40° an. Nun wird das Wasser am Vakuum abgezogen und die hinterbleibenden 21 g am Hochvakuum destilliert. Dabei gehen bei 52°/0,1 mm 3 g Ausgangsprodukt über und schließlich bei 150 - 155°/0,05 mm 17,5 g (82 % d. Th.) des gewünschten Produkts, allerdings unter dauernder schwacher Zersetzung (Rauchentwicklung).

Bei öfterem Destillieren siedet das 1-[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-cyclohexanon-(2) als fast farbloses Öl bei 140°/0,01 mm.

Mit methanolischer Eisenchloridlösung gibt auch das verbrennungsschmelze Produkt eine Violettfärbung. Allerdings zeigt das Ausgangsprodukt eine solche und es ist nicht unmöglich, daß infolge geringer Zersetzung Spuren davon vorhanden sind.

4,269 mg Subst.	8,807 mg CO ₂	2,529 mg H ₂ O		
10,693 mg Subst.	11,940 mg BaSO ₄			
C ₁₀ H ₁₄ O ₃ S	Ber.	C	56,04	H 6,58 S 14,96
(214,29)	Gef.		56,30	6,63 15,34

2) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

432,1 mg (0,002 Mol) XXXII werden mit 2 ml Methanol gemischt und mit 25 ml DNP-Lösung versetzt. Dabei fällt sofort dick ein roter bis schwarzvioletter Niederschlag aus. Nach dem Absaugen und Waschen mit Methanol erhält man 678,2 mg (85 % d. Th.) trockenes Produkt. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon ist wenig löslich in Methanol, gut in Aceton, Chloroform, mäßig in heißem Essigester. Daraus erhält man tiefviolette, permanganatfarbene rauteförmige Kristalle vom Schmp. 145 - 146°.

4,736 mg Subst.	8,495 mg CO ₂	1,998 mg H ₂ O			
2,600 mg Subst.	0,332 ml N ₂	bei 20°/742 mm			
C ₁₆ H ₁₈ O ₆ N ₄ S	Ber.	C 48,72	H 4,60	N 14,21	
(394,42)	Gef.	48,95	4,72	14,52	

3) 1-[(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]-
cyclohexanon-(2) (XXXIII)

12,6 g (0,1 Mol) 1-Hydroxymethylen-cyclohexanon-(2) (XXVIII) werden mit 12 g (0,1 Mol) Thioglykolsäureäthylester und 2 Tr. konz. Salzsäure versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich Wasser ab (Trübung) und die Temperatur steigt von 20 auf 35°.

Nach dem Abziehen des Wassers am Vakuum werden die zurückbleibenden 22,3 g am Hochvakuum destilliert. Dabei gehen etwa 3 g Vorlauf bei 50°/0,1 mm über und schließlich bei 168 - 174°/0,2 mm 18,1 g (79 % d. Th.) gelbliches Öl unter dauernder schwacher Zersetzung.

Bei öfterem Destillieren siedet es bei 160°/0,05 mm, jedoch nicht ganz ohne Zersetzung. Dabei bleibt stets etwas verharztes Produkt zurück und Thioglykolsäureäthylester geht zusätzlich über, sodaß die Analysen dadurch

etwas beeinflusst werden. Auch hier ist wie bei XXXII eine violette Eisenchloridreaktion festzustellen.

	5,157 mg Subst.	10,716 mg CO ₂	3,167 mg H ₂ O			
	10,578 mg Subst.	10,860 mg BaSO ₄				
C ₁₁ H ₁₆ O ₃ S	Ber.	C	57,86	H	7,06	S 14,04
(228,31)	Gef.		56,51		6,85	14,09

4) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

340,7 mg (0,0015 Mol) XXXIII werden mit 2 ml Methanol gemischt und mit 20 ml DNP-Lösung versetzt. Dabei fällt sofort dick das braunrote 2,4-Dinitrophenylhydrazon aus. Nach dem Absaugen und Waschen mit Methanol erhält man 472,1 mg (77 % d. Th.) trockene Substanz. Die Kristalle sind wenig löslich in Methanol, gut in Aceton, Chloroform sowie heißem Essigester. Aus Essigester erhält man feine verfilzte schwarzviolette Nadelchen vom Schmelzpunkt 131 - 132°.

4,331 mg Subst.	7,870 mg CO ₂	1,898 mg H ₂ O					
3,079 mg Subst.	0,374 ml N ₂	bei 21°/742 mm					
C ₁₇ H ₂₀ O ₆ N ₄ S	Ber.	C	49,99	H	4,94	N	13,72
(408,45)	Gef.		49,59		4,90		13,77

5) 1-[Bis-(Carboxy-methylmercapto)-methyl]-cyclohexanon-(2) (XXIX)

25 g (0,2 Mol) 1-Hydroxymethylen-cyclohexanon-(2) (XXVIII) werden mit 36,8 g (0,4 Mol) wasserfreier, frisch destillierter Thioglykolsäure gemischt. Dabei tritt unter schwacher Gelbfärbung innerhalb von 5 Min. eine Temperaturerhöhung von 25 auf etwa 75° ein. Das nun zähe gelbe Harz erstarrt nach einem Tag beim Anrei-

ben, beim Animpfen mit Kristallen bereits innerhalb einer Stunde. Nach dem Trocknen von Reaktionswasser ergibt sich, daß die Ausbeute beinahe quantitativ ist. Wird mit wenig Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und nachgewaschen, so erhält man 54,2 g (93 % d. Th.) fast farbloses Produkt, während der Rest nach dem Abdunsten des Äthers gelb, unrein erhalten wird.

Das Mercaptal ist leicht löslich in Alkohol, Wasser, schwerer in Essigester, ziemlich schwer in Äther.

Aus Essigester erhält man Kristallklumpen, die von 119 - 123° schmelzen.

4,263 mg Subst. 7,062 mg CO₂ 2,038 mg H₂O
9,801 mg Subst. 15,650 mg BaSO₄

C ₁₁ H ₁₆ O ₅ S ₂	Ber.	C	45,18	H	5,51	S	21,93
(292,38)	Gef.		45,21		5,35		21,93

6) 1-[Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-methyl]-cyclohexanon-(2) (XXX)

29,2 g (0,1 Mol) des gereinigten Mercaptals XXIX werden in einer Mischung aus 40 ml Methanol und 15 ml Wasser gelöst und 2 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt. Die klare Lösung trübt sich nach einigen Stunden und hat sich nach 1 Tag vollkommen in 2 klare Schichten getrennt. Die untere (Esterschicht) wird abgelassen, mit Methylenchlorid und Wasser versetzt, gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die obere (Methanolschicht) liefert beim Aufarbeiten ebenfalls noch eine Menge Ester, bis zu 30 %. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bis 100°/12 mm hinterbleiben 30,4 g (95 % d. Th.) helloranges, dickes Öl, das sich beim Destillieren unter Spaltung in Thioglykolsäureester und ungesättigtes Sulfid XXXII zersetzt.

Umsetzung mit DNP-Lösung ergibt nach einigen Minuten ein rotes öliges Produkt, das nicht kristallin wird.

Wird das feste Mercaptal ohne Reinigung mit Äther gleich weiterverarbeitet, so erhält man den Ester in einer Gesamtausbeute von 92 % d. Th., bezogen auf die Hydroxymethylenverbindung.

Der Ester wird als Rohprodukt zum nachfolgenden Ringschluß verwendet.

7) 1-[Bis-(Carbäthoxy-methylmercapto)-methyl]-cyclohexanon-(2) (XXXI)

Werden 29,2 g (0,1 Mol) des Mercaptals XXIX nach obiger Methode mit Äthanol (40 ml Äthanol + 15 ml Wasser) statt Methanol verestert, so erhält man den entsprechenden Ester in 92 %iger Rohausbeute (32 g). Er wird ebenfalls als Rohprodukt zum nachfolgenden Ringschluß verwendet.

Mit DNP-Lösung erhält man ein rotes Öl.

8) 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXX)

a) Mit Methylatlösung in der Hitze:

32 g (0,1 Mol) des rohen Mercaptals XXX werden mit 30 ml Methanol verdünnt und zu einer frisch bereiteten Lösung von 5 g Natrium in 100 ml Methanol gegossen. Dabei färbt sich die Lösung unter Erwärmung rotorange. Nun wird noch 15 Min. zu leichtem Sieden erhitzt, wobei sich bereits etwas Natriumsalz des abgespaltenen Thio-glykolsäureesters abscheidet. Nach der Abkühlung bringt das ausgeschiedene Salz die Flüssigkeit fast zum Erstarren. Nach 1 Std. wird mit viel Eiswasser, verdünnter

Salzsäure und Methylenchlorid versetzt, die wässrige Schicht mit Methylenchlorid ausgezogen, die vereinigten Lösungen gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterbleiben 16,5 g gelbbraunes Öl.

Bei der Destillation am Hochvakuum erhält man als Vorlauf etwa 3 g Thioglykolsäureester und dann konstant bei $126 - 127^\circ/0,1 \text{ mm}$ 11,9 g (64 % d. Th.) gelbliches Öl, das beim wiederholten Destillieren bei $115^\circ/0,05 \text{ mm}$ siedet. Beim Anreiben erstarrt der reine Ester. Die Kristalle sind leicht löslich in Äther, Chloroform und Methanol, schwer löslich in Wasser. Aus Methanol erhält man bei Tiefkühlung farblose Kristalle vom Schmp. 25° .

b) Mit Methylatlösung in der Kälte:

32 g (0,1 Mol) des rohen Mercaptals XXX werden mit 30 ml Methanol verdünnt und unter Eiskühlung und Rühren 100 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung innerhalb einer halben Stunde zugetropft. Die Lösung wird einen Tag stehen gelassen und dann wie a) aufgearbeitet. Beim Destillieren erhält man nur 2 g (10 % d. Th.) des erwünschten Esters, die Hauptmenge geht bei $150 - 170^\circ/0,5 \text{ mm}$ unter starker Rauchentwicklung über. In der Kühlfalle findet sich eine Menge abgespaltener Thioglykolsäuremethylester.

Es liegt also nach der Behandlung mit Methylatlösung in der Kälte zum großen Teil unverändertes Ausgangsprodukt vor, das beim Destillieren unter Abspaltung von Thioglykolsäureester den ungesättigten Thioäther XXXII liefert.

c) Mit trockenem Natriummethylat in abs. Äther:

12 g trockenes Natriummethylat werden in 120 ml abs. Äther aufgeschlämmt und innerhalb einer halben Stunde eine Lösung von 32 g (0,1 Mol) des rohen Mercaptals

XXX in 50 ml abs. Äther unter Rühren und Eiskühlung zugeotropft. Nun wird noch 6 Std. gerührt, wobei sich das Natriumsalz rotorange färbt.

Der Kolbeninhalt wird mit Wasser versetzt, die Ätherlösung abgelassen, gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Beim Destillieren erhält man 6,3 g (32 % d. Th.) des 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-2-methylesters.

d) Aus dem ungesättigten Thioäther XXXII mit
Natriummethylatlösung in der Hitze:

10,7 g (0,05 Mol) des ungesättigten Thioäthers XXXII werden mit 10 ml Methanol verdünnt und zu 30 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung gegossen, 15 Min. zu leichtem Sieden erhitzt und anschließend wie a) aufgearbeitet. Dabei werden 5,5 g (56 % d. Th.) 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-2-methylester erhalten.

5,174 mg Subst.	11,640 mg CO ₂	2,890 mg H ₂ O
10,295 mg Subst.	12,080 mg BaSO ₄	

C ₁₀ H ₁₂ O ₂ S	Ber.	C	61,19	H	6,16	S	16,34
(196,27)	Gef.		61,40		6,25		16,11

9) 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-
2-äthylester (LXXXII)

Die in III,7 erhaltenen 32 g (0,092 Mol) roh. Mercaptal XXXI werden mit 30 ml abs. Äthanol gemischt und zu 100 ml 2n abs. äthanolischer Natriumäthylatlösung gegossen. Die Lösung erwärmt sich unter Orangefärbung. Nach 15 Min. Erhitzen zum Rückfluß läßt man die Flüssigkeit abkühlen und arbeitet nach einer Stunde auf. Man versetzt mit Eiswasser, verdünnter Salzsäure und Methylenchlorid, wäscht die Methylenchloridlösung und

trocknet sie mit Natriumsulfat und destilliert schließlich das Lösungsmittel ab.

Am Hochvakuum erhält man nach wenig Vorlauf den Äthylester bei 136 - 137°/0,1 mm in einer Ausbeute von 12,2 g (58 % d. Th.).

Das schwachgelbe Öl wird bei nochmaliger Fraktionierung farblos erhalten und siedet dann bei 130°/0,15 mm bzw. 118°/0,05 mm. Es wird auch bei Tiefkühlung nicht fest.

4,661 mg Subst.		10,641mg CO ₂	2,758 mg H ₂ O
8,239 mg Subst.		8,820 mg BaSO ₄	
C ₁₁ H ₁₄ O ₂ S	Ber.	C 62,81	H 6,71 S 15,24
(210,30)	Gef.	62,30	6,62 14,70

10) 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXI)

19,6 g (0,1 Mol) 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXX) werden mit 100 ml 4n wässriger Natronlauge versetzt und eine halbe Stunde am Rückfluß erhitzt. Die nun klare gelbe Lösung wird nach der Abkühlung in verdünnte Salzsäure eingetragen, wobei dick die entstandene Säure ausfällt. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 17,4 g (95 % d. Th.) farblose 3,4-Tetramethylen-thiophencarbonsäure-(2). Sie ist fast unlöslich in Wasser, schlecht löslich in Methanol, gut in Äther und Chloroform.

Aus Methanol werden dicke Kristalle vom Schmp. 205 - 206° erhalten, die zu dicken Nadeln sublimieren.

5,018 mg Subst.		10,940 mg CO ₂	2,490 mg H ₂ O
9,923 mg Subst.		12,690 mg BaSO ₄	
C ₉ H ₁₀ O ₂ S	Ber.	C 59,31	H 5,53 S 17,60
(182,25)	Gef.	59,50	5,55 17,56

11) 3,4-Tetramethylen-thiophen (CXIII)

9,2 g (0,05 Mol) 3,4-Tetramethylen-thiophencarbon-
säure-(2) (LXXXI) werden mit 9 g Kupferpulver (Natur-
kupfer C) gut vermischt und im Destillationskolben mit
kurzem Ansatz über freier fächernder Flamme erhitzt.
Unter etwas Rauchentwicklung decarboxyliert die Sub-
stanz und es destillieren 5,7 g (82 % d. Th.) schwach-
gelber, leichtbeweglicher Flüssigkeit über.

Im Wasserstrahlvakuum siedet das 3,4-Tetramethylen-
thiophen konstant bei $84^{\circ}/12$ mm als vollkommen wasser-
klare Flüssigkeit. Der Geruch ähnelt dem der höheren
Benzolhomologen. Bei Normaldruck liegt der Siedepunkt
bei $203 - 204^{\circ}$. Nach Wochen tritt etwas Verfärbung ein.

4,308 mg Subst.	11,060 mg CO_2	2,882 mg H_2O
$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{S}$	Ber. C 69,51	H 7,29
(138,23)	Gef. 69,74	7,48

12) 2,5-Dibrom-3,4-tetramethylen-thiophen (CXIX)

1,4 g (0,01 Mol) Tetramethylen-thiophen (CXIII) werden
in 20 ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren (Magnet-
rührer) eine Lösung von 3,2 g (0,02 Mol) Brom in 20 ml
Methylenchlorid innerhalb von 10 Min. zugetropft.

Es entweichen starke HBr-Nebel, die Bromfarbe wird stets
schnell entfärbt. Am Schluß der Reaktion bleibt die Lö-
sung grünlich.

Nun läßt man das Lösungsmittel verdunsten und es bleibt
eine dunkelgrüne Substanz zurück, die nach dem Abpres-
sen auf Ton eine Ausbeute von 2,7 g (91 % d. Th.) ergibt.
Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, gut löslich in
halogenierten Kohlenwasserstoffen, ganz gut in Methanol.

Die Färbung geht beim Umkristallisieren aus Methanol ziemlich leicht weg und man erhält feine, farblose Nadeln vom Schmp. 37° .

Beim Aufbewahren verfärbt sich die Verbindung langsam, zerfließt und ist nach 2 Monaten fast schwarz.

$C_8H_8Br_2S$	4,607 mg Subst.	5,560 mg CO_2	1,182 mg H_2O
	8,938 mg Subst.	7,000 mg $BaSO_4$	
(296,05)	9,831 mg Subst.	12,330 mg $AgBr$	
Ber.	C 32,46	H 2,72	S 10,83 Br 53,99
Gef.	32,93	2,81	10,76 53,38

13) 2-Nitro-3,4-tetramethylen-thiophen (CXX)

Etwa 1 g 3,4-Tetramethylen-thiophen (CXIII) werden in 5 ml Essigsäureanhydrid gelöst, gekühlt und unter Rühren (Magnetrührer) zu einer mit Eis/Kochsalz gekühlten Lösung von 1 ml rauch. HNO_3 in 10 ml Eisessig gefügt. Die Lösung färbt sich rotbraun und beim Erwärmen auf Zimmertemperatur fällt ein dicker gelber Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die Ausbeute beträgt hierbei etwa 0,6 g (ca. 45 % d.Th.). Die gelbe Substanz kristallisiert aus Benzol in Form gelber Blättchen vom Schmp. $245 - 247^{\circ}$.

	3,826 mg Subst.	7,408 mg CO_2	1,582 mg H_2O
	6,670 mg Subst.	8,500 mg $BaSO_4$	
$C_8H_9O_2NS$	Ber.	C 52,43	H 4,95 S 17,50
(183,23)	Gef.	52,79	4,63 17,50

IV. Reaktionsprodukte des Hydroxy-
methylenpropiophenons

1) α -[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-
propiophenon (XXXVII)

16,2 g (0,1 Mol) reines Hydroxymethylen-propiophenon (XXXIV) werden mit 10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäure-methylester versetzt und bis auf 80° im Destillations-kölbchen erhitzt. Dabei löst sich die feste Hydroxyme-thylenverbindung zum Teil im Thioglykolsäureester auf. 2 Tr. konz. Salzsäure erzeugen innerhalb von 2 Min. eine Temperatursteigerung bis 90° unter gleichzeitiger Auf-lösung des festen Produkts.

Beim Abkühlen trübt sich die klare Lösung bald von aus-geschiedenem Wasser. Nach einer Stunde wird dieses im Vakuum abgezogen und anschließend der Kolbeninhalt (24,7 g) der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Nach etwa 1 g Thioglykolsäuremethylester bei 40 - 50°/0,2 mm gehen noch etwa 1,5 g Ausgangsprodukt bei 115 - 130°/0,1 mm über, die sofort erstarren (Schmp. 119°). Schließlich erhält man als Hauptprodukt bei 180° bis 182°/0,1 mm 19 g (76 % d. Th.) hellgelbes dickes Öl, das beim wiederholten Destillieren bei 170°/0,05 mm übergeht. Beim Anreiben erstarrt das Öl.

Aus Methanol erhält man farblose grobe Tafeln vom Schmp. 66 - 67°. Diese sind leicht löslich in Aceton, gut in heißem Äther sowie heißem Methanol, unlöslich in Wasser.

10,022 mg Subst. 9,340 mg BaSO₄
5,063 mg Subst. 11,565 mg CO₂ 2,540 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₆ O ₃ S	Ber.	C	62,37	H	5,61	S	12,82
(250,32)	Gef.		62,30		5,61		12,67

2) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

441,7 mg (0,0019 Mol) des oben erhaltenen ungesättigten Sulfids XXXVII werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 20 ml DNP-Lösung versetzt. Die Lösung färbt sich etwas dunkler, es tritt aber auch bei kurzem Erhitzen kein Niederschlag auf. Erst nach etwa 1 Std. entsteht das rote 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Nach dem Absaugen und Waschen mit Methanol ist die Ausbeute an trockenem Produkt 525,5 mg (69 % d. Th.). Die Kristalle sind leicht löslich in Aceton, Essigester und Chloroform, weniger leicht in Methanol. Aus Methanol erhält man rote Blättchen vom Schmp. 135°.

4,591 mg Subst.	8,991 mg CO ₂	1,858 mg H ₂ O			
2,709 mg Subst.	0,323 ml N ₂	bei 21°/730 mm			
C ₂₀ H ₂₀ O ₆ N ₄ S	Ber.	C 53,01	H 4,22	N 13,02	
(430,45)	Gef.	53,44	4,53	13,33	

3) β,β-Bis-(Carboxy-methylmercapto)- α-methyl-propiophenon (XXXV)

32,4 g (0,2 Mol) reines Hydroxymethylen-propiophenon (XXXIV) werden mit 36,8 g (0,4 Mol) wasserfreier Thio- glykolsäure versetzt und bis 80° erhitzt, wobei sich etwa die Hälfte der kristallinen Hydroxymethylenverbin- dung löst. Durch 2 Tr. konz. Salzsäure steigt die Tem- peratur ohne äußere Wärmezufuhr weiter bis etwa 90° un- ter gleichzeitiger Lösung der Kristalle. Die auftretende Wärmetönung hält diese Temperatur für einige Zeit auf- recht.

Das dicke Öl wird auch nach einer Woche beim Anreiben nicht kristallin. Für die folgenden Reaktionen wird das Mercaptal gleich als Öl weiterverarbeitet.

4) 3,3-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
α-methyl-propiophenon (XXXVI)

Das vorstehende Rohprodukt XXXV (0,2 Mol) wird mit 80 ml Methanol gelöst und 30 ml Wasser mit 4 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt. Die klare Lösung trübt sich nach einer Stunde und der entstandene Ester fällt als schwerere Schicht aus. Nach einem Tag wird mit Methylenchlorid und Wasser versetzt, das hellgelbe Öl ausgeschüttelt, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bis 100°/12 mm abdestilliert.

Die Rohausbeute beträgt 59 g (83 % d. Th.) an dickem, hellgelben Öl. Dieses wird anschließend ohne Destillation (Zersetzung) gleich zum Thiophenderivat cyclisiert.

5) 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-
2-methylester (LXXXIII)

Die erhaltenen 59 g (0,166 Mol) Rohprodukt XXXVI werden in 30 ml Methanol gelöst und zu 200 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung gefügt. Es tritt sofort eine Temperaturerhöhung von 25 auf 36° ein unter Orange-färbung der gelblichen Lösung. Nach 1/4 Std. scheidet sich schon etwas Natriumsalz des abgespaltenen Thioglykolsäureesters ab. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 15 Min. zum Sieden erhitzt. Bei der Abkühlung fällt nun dick das Natriumsalz aus.

Nach 1 Std. wird mit etwa 500 ml Wasser versetzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und das orangerote Öl mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 40,1 g dickes orangerotes Öl zurück.

Bei der Fraktionierung im Hochvakuum bei 0,1 mm erhält man bei 51 - 55° etwa 5 g Thioglykolsäuremethyl-

ester und nach wenig Zwischenprodukt 30,2 g (78 % d. Th.) 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester bei 142 - 159°/0,1 mm. Es bleiben nur 4 g Harz zurück.

Bei wiederholter Fraktionierung siedet das dicke, fast farblose Öl bei 137°/0,05 mm.

Bezogen auf die Hydroxymethylenverbindung ist die Ausbeute 65 % d. Th..

4,419 mg Subst.	10,939 mg CO ₂	2,016 mg H ₂ O			
11,289 mg Subst.	11,330 mg BaSO ₄				
C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S	Ber.	C 67,21	H 5,20	S 13,80	
(232,29)	Gef.	67,55	5,11	13,78	

6) 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXIV)

a) Aus dem Ester LXXXIII durch Verseifung:

23,2 g (0,1 Mol) 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXXIII) werden mit 100 ml 4n wässriger Natronlauge im Sieden verseift. Nach 40 min. Rückflüssen hat sich das Öl gelöst. Die orange gefärbte Lösung erstarrt fast vollkommen beim Abkühlen. Es scheidet sich das Natriumsalz dick in glänzenden Schuppen aus, die in kaltem Wasser fast unlöslich sind. Aus heißem Wasser kann das Salz umkristallisiert werden.

Aus dem in warmem Wasser gelösten Salz wird nun mit verdünnter Salzsäure die 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) ausgefällt. Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen ergibt sich eine Ausbeute von 20,3 g (93 % d.Th.). Die Säure ist leicht löslich in Äther, Aceton, Methylenchlorid, gut in Methanol, weniger gut in Wasser. Aus verdünntem Methanol erhält man farblose Schuppen vom Schmp. 167 - 168°.

b) Aus dem ungesättigten Sulfid XXXVII durch
Ringschluß und anschließende Verseifung:

12,5 g (0,05 Mol) XXXVII werden in 25 ml Methanol etwas gelöst (löst sich nur zum Teil) und 50 ml 2n methanolische Natriummethylatlösung zugefügt. Dabei erhöht sich die Temperatur unter Orangefärbung der Lösung von 20 auf 26°. Nun wird 15 Min. zum Sieden erhitzt und nach 1 Std. der entstandene Ester gleich in der Lösung verseift.

Man gibt 50 ml 2n wässriger Natronlauge dazu und erhitzt eine Stunde am kurzen Steigrohr, wobei die größere Menge Methanol abdestilliert und eine klare orange gefärbte wässrige Lösung zurückbleibt. Das Salz fällt dick bei der Abkühlung aus. Die Lösung wird jedoch noch warm mit verd. Salzsäure versetzt und die ausgefallene Säure nach dem Waschen getrocknet.

Die Ausbeute beträgt 6,9 g (63 % d. Th.).

	5,116 mg Subst.	12,335 mg CO ₂	2,080 mg H ₂ O		
	10,787 mg Subst.	11,630 mg BaSO ₄			
C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S	Ber.	C 66,02	H 4,61	S 14,69	
(218,28)	Gef.	65,77	4,55	14,79	

7) 3-Phenyl-4-methyl-thiophen (CXIV)

10,9 g (0,05 Mol) 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXIV) werden mit 10 g Kupferpulver (Naturkupfer C) innig verrieben und im Destillationskolben mit kurzem Ansatz über freier Flamme erhitzt. Dabei wird am Anfang unter Fächeln nur so stark erwärmt, daß wenig Nebel entstehen, um das Wegsublimieren der Säure mit dem entweichenden CO₂ zu verhindern.

Es destillieren dabei 6,8 g (78 % d. Th.) hellgelbe Flüssigkeit ab.

Das 3-Phenyl-4-methyl-thiophen siedet im Wasserstrahlvakuum bei 129°/12 mm vollkommen farblos.

A.S. Brown ⁵¹⁾ gibt den Siedepunkt 110°/3 mm an.

4,508 mg Subst. 12,440 mg CO₂ 2,275 mg H₂O
12,580 mg Subst. 16,900 mg BaSO₄

C ₁₁ H ₁₀ S	Ber.	C	75,82	H	5,78	S	18,40
(174,27)	Gef.		75,31		5,65		18,45

V. Reaktionsprodukte des Hydroxymethylen-
(p-methyl)-acetophenons

1) β,β-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-(p-methyl)-
propiophenon (XXXIX)

Zu 16,2 g (0,1 Mol) reinem Hydroxymethylen-p-methylacetophenon (XXXVIII) werden nach Zusatz von 18,4 g (0,2 Mol) wasserfreier Thioglykolsäure 2 Tr. konz. Salzsäure gefügt. Innerhalb von 2 Min. tritt Erwärmung von 15 auf 50°, Orangefärbung und Lösung der gelben Kristalle in der Thioglykolsäure ein. Erst nach einigen Tagen erstarrt das gelbe Harz langsam beim Anreiben zu einer festen gelben Kristallmasse. Nach öfterem Umkristallisieren aus Essigester und Petroläther erhält man farblose, undefinierte Kristalle, die bei 106 - 108° schmelzen. Sie lösen sich gut in Methanol, Aceton, Essigester, fast nicht in Petroläther. Die Rohausbeute ist nahezu quantitativ.

4,421 mg Subst. 8,316 mg CO₂ 2,002 mg H₂O
7,708 mg Subst. 10,920 mg BaSO₄

C ₁₄ H ₁₆ O ₅ S ₂	Ber.	C	51,19	H	4,91	S	19,52
(328,41)	Gef.		51,33		5,07		19,45

2) β,β -Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
(p-methyl)-propiophenon (XXXX)

Das vorstehend erhaltene Rohprodukt XXXIX (0,1 Mol) wird in 40 ml Methanol und 15 ml Wasser gelöst und zur Veresterung mit 2ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die gelbliche Lösung trübt sich nach etwa einer Stunde und der entstandene Ester scheidet sich als spezifisch schwerere Schicht ab.

Nach einem Tag wird mit Methylenchlorid und Wasser versetzt und das Öl ausgeschüttelt. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bis zu 100° im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Es hinterbleibt ein dickes, orangegelbes Öl, das sich beim Destillationsversuch zersetzt.

Die Rohausbeute beträgt 30,3 g (85 % d. Th.), bezogen auf die Hydroxymethylenverbindung XXXVIII.

Mit DNP-Lösung erhält man nach etwa 10 Min. ein rotes Öl, das auch nach Tagen nicht fest wird.

3) 3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-
2-methylester (LXXXV)

Die oben erhaltenen 30,3 g (0,085 Mol) Rohprodukt XXXX werden mit 20 ml Methanol gemischt und zu 100 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung gefügt. Die gelbe Lösung wird dabei sofort tiefrot und die Temperatur der Lösung steigt von 25 auf 30°.

Nun wird eine Viertelstunde zu gelindem Sieden erhitzt. Nach 1 Std. ist etwas Salz des abgespaltenen Thioglykolsäureesters ausgefallen.

Die rote Lösung versetzt man mit Wasser und das beim Ansäuern entstehende bräunliche Öl wird mit Methylenchlorid herausgeholt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4

und Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 22 g hellbraunes Öl zurück.

Bei der Destillation erhält man bei 32 - 38°/0,3 mm 4,2 g Thioglykolsäureester und anschließend bei 165 - 169°/0,2 mm den 3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-2-methylester in einer Ausbeute von 5,6 g (28 % d. Th.). Bezogen auf die Hydroxymethylenverbindung ist die Ausbeute 24 % d. Th..

Bei wiederholter Destillation siedet der Ester bei 148 - 150°/0,1 mm als dickes, fast farbloses Öl, das nicht erstarrt.

5,068 mg Subst.	12,530 mg CO ₂	2,410 mg H ₂ O			
11,010 mg Subst.	11,020 mg BaSO ₄				
C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S	Ber.	C 67,21	H 5,20	S 13,88	
(232,30)	Gef.	67,46	5,32	13,75	

4) 3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXVI)

4,65 g (0,02 Mol) 3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXXV) werden mit 20 ml 4n wässriger Natronlauge 1 Std. am Rückfluß gekocht. Danach werden 20 ml Wasser zugefügt und eine weitere halbe Stunde erhitzt, wobei sich das nun rotbraune Öl fast ganz löst. Nach dem Abfiltrieren von einigen braunen Flocken wird die noch warme Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei die 3-(p-Tolyl)-thiophencarbonsäure-(2) in gelben Flocken ausfällt.

Nach dem Absaugen und Trocknen beträgt die Ausbeute 3,85 g (88 % d. Th.).

Die Säure ist gut löslich in Methanol, Aceton, Äther, Chloroform sowie heißem Benzol, fast unlöslich in Wasser. Aus Benzol erhält man feinste, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 175°.

	5,062 mg Subst.	12,345 mg CO ₂	2,130 mg H ₂ O				
	9,609 mg Subst.	10,190 mg BaSO ₄					
C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S	Ber.	C	66,03	H	4,61	S	14,69
(218,28)	Gef.		66,51		4,71		14,57

VI. Reaktionsprodukte des Hydroxymethylen-
(p-methoxy)-acetophenons

1) β,β-Bis-(Carboxy-methylmercapto)-
(p-methoxy)-propiophenon (XXXXII)

17,8 g (0,1 Mol) umkristallisiertes Hydroxymethylen-p-methoxy)-acetophenon (XXXXI) werden mit 18,4 g (0,2 Mol) wasserfreier Thioglykolsäure versetzt. Mit 2 Tr. konz. Salzsäure tritt sogleich Rotfärbung und Temperatursteigerung innerhalb weniger Minuten von 15 auf 55° ein. Die hellgelben Kristallblättchen der Hydroxymethylenverbindung gehen dabei vollkommen in Lösung. Nach etwa einer Woche erstarrt das dicke Öl beim Anreiben zu einer festen gelben Masse. Beim öfteren Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther erhält man farblose unregelmäßige Kristalle, die bei 110 - 112° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Methanol, Aceton, Essigester, fast unlöslich in Petroläther. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

	5,118 mg Subst.	9,205 mg CO ₂	2,190 mg H ₂ O			
	9,130 mg Subst.	12,270 mg BaSO ₄				
C ₁₄ H ₁₆ O ₆ S ₂	Ber.	C	48,82	H	4,68	S 18,62
(344,41)	Gef.		49,06		4,79	18,46

2) β,β -Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
(p-methoxy)-propiophenon (XLIII)

34,4 g (0,1 Mol) obigen Rohprodukts XXXXII werden in 40 ml Methanol und 15 ml Wasser gelöst und mit 2 ml konz. Schwefelsäure zur Veresterung versetzt. Die klare gelbe Lösung trübt sich nach etwa 1/2 Std. und der Ester scheidet sich als spezifisch schwerere Schicht ab. Nach einem Tag wird mit Methylenchlorid und Wasser versetzt und das Öl ausgeschüttelt. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bis zu 100° im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Es hinterbleibt ein orangegelbes, dickes Öl, das sich beim Destillieren unter Abspaltung von Thioglykolsäureester zersetzt. Die Rohausbeute beträgt 35 g (94 % d. Th.). Das Öl wird als Rohprodukt weiterverarbeitet.

3) 3-(p-Anisyl)-thiophencarbonsäure-
2-methylester (LXXXVII)

35 g (0,094 Mol) des oben erhaltenen Rohprodukts XLIII werden in Mischung mit 20 ml Methanol zu 100 ml einer 2n methanolischen Natriummethylatlösung gefügt. Es tritt sofort Blutrotfärbung und Temperaturanstieg von 26 auf 32° ein, während gleichzeitig ein dicker Niederschlag auftritt, der sich bei einigem Umschütteln zum größeren Teil wieder löst. Nun wird eine Viertelstunde zum Sieden erhitzt. Nach einer Stunde wird die rote Lösung mit Wasser verdünnt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Dabei schlägt die Farbe von rot nach hellgelb um und es scheidet sich ein gelbes Öl ab, das nach dem Abgießen des Wassers beim Anreiben mit Methanol kristallin wird. Die Ausbeute beträgt 5,9 g (25 % d. Th.). Auf Hydroxy-

methylenverbindung bezogen ist die Ausbeute 24 % d.Th..

Der Ester ist leichtlöslich in Äther, Methylenchlorid, Aceton und heißem Methanol, unlöslich in Wasser. Aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 102°.

	4,984 mg Subst.	11,540 mg CO ₂	2,210 mg H ₂ O
	9,023 mg Subst.	8,360 mg BaSO ₄	
C ₁₃ H ₁₂ O ₃ S	Ber.	C 62,88	H 4,88 S 12,92
(248,29)	Gef.	63,18	4,96 12,72

4) 3-(p-Anisyl)-thiophencarbonsäure-(2) (LXXXVIII)

5 g (0,02 Mol) 3-(p-Anisyl)-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXXVII) werden mit 20 ml 4n wässriger Natronlauge eine Stunde in der Siedehitze verseift. Nach dem Zufügen von 20 ml Wasser wird noch eine halbe Stunde erhitzt, wobei das rote Öl sich fast vollkommen löst. Von braunen Flocken wird heiß abfiltriert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die rote Lösung schlägt nach hellgelb um und es scheidet sich die Säure in gelben Flocken ab. Abgesaugt und getrocknet erhält man 4 g Säure (85 % d. Th.).

Die Kristalle sind unlöslich in Wasser, gut in Methanol, Methylenchlorid, Äther, Aceton, heißem Benzol.

Aus Benzol erhält man feine farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 170 - 171°.

4,992 mg Subst.	11,320 mg CO ₂	1,860 mg H ₂ O					
10,177 mg Subst.	10,120 mg BaSO ₄						
C ₁₂ H ₁₀ O ₃ S	Ber.	C	61,52	H	4,30	S	13,68
(234,28)	Gef.		61,88		4,17		13,65

VII. Reaktionsprodukte des Methoxy-
methylen-acetophenons

1) [(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-
acetophenon (LIX)

8,1 g (0,05 Mol) Methoxymethylen-acetophenon (LVII) werden mit 5,3 g (0,05 Mol) Thioglykolsäuremethylester vermischt und im Wasserbad auf 100° erhitzt. Mit 2 Tr. konz. Salzsäure gerät die Flüssigkeit ins Sieden und es destillieren 1,3 g Methanol ab. Beim langsamen Anlegen von Vakuum bis zu 12 mm geht fast nichts mehr über. Am Hochvakuum erhält man unter etwas Zersetzung nach wenig Vorlauf 11,6 g (68 % d. Th.) hellgelbes, dickes Öl bei 195 - 200°/0,5 mm, das nicht erstarrt.

2,4-Dinitrophenylhydrazon:

Mit DNP-Lösung entsteht erst nach etwa 10 Min. beim Erwärmen ein roter Niederschlag. Die Kristalle sind unlöslich in Methanol, gut löslich in Aceton, Chloroform und Essigester.

Aus Essigester erhält man rote Kristalle vom Schmelzpunkt 148 - 149°.

4,501 mg Subst.	8,532 mg CO ₂	1,602 mg H ₂ O					
2,202 mg Subst.	0,265 ml N ₂	bei 24°/732 mm					
C ₁₈ H ₁₆ O ₆ N ₄ S	Ber.	C	51,91	H	3,88	N	13,46
(416,43)	Gef.		51,73		3,98		13,32

2) β,β -Bis-(p-Methyl-carbanilido-methyl-mercapto)-propiophenon (LX)

8,1 g (0,05 Mol) Methoxymethylen-acetophenon (LVII) werden zu 18,1 g (0,1 Mol) frisch hergestelltem Thio-glykolsäure-p-toluidid gefügt und durch Erwärmung bis 110° in eine klare Lösung übergeführt. Zusatz von 3 Tr. konz. Salzsäure bringt die Lösung etwas ins Sieden und es destilliert Methanol ab. Nach 10 Minuten läßt man abkühlen und rührt das Harz mit Methanol an. Der entstehende Kristallbrei wird abgesaugt und ergibt nach dem Trocknen 20,2 g (82 % d.Th.). Aus Methanol erhält man farblose Nadelchen vom Schmelzpunkt $149 - 150^{\circ}$.

Die Substanz ist leicht löslich in n-Butanol, ganz gut in Methanol, weniger gut in Äther.

Mit DNP-Lösung ergibt sie keine Reaktion.

$C_{27}H_{28}O_3S_2N_2$; (492,67)

3,973 mg Subst.	9,601 mg CO_2	2,091 mg H_2O
10,688 mg Subst.	10,070 mg $BaSO_4$	
6,851 mg Subst.	0,335 ml N_2	bei $24^{\circ}/730$ mm

Ber.	C	65,81	H	5,73	S	13,01	N	5,68
Gef.		65,94		5,89		12,93		5,41

3) α -[(p-Methyl-carbanilido-methylmercapto)-methylen]-acetophenon (LXI)

9,8 g (0,02 Mol) der voranstehend erhaltenen Substanz LX werden mit 70 ml Methanol und 30 ml 2n methanolischer Kalilauge versetzt.

Nun wird eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt, wobei Auflösung und Rotfärbung der Lösung eintritt.

Beim Abkühlen erhält man gelbe Kristalle in einer Ausbeute von 2,7 g (42 % d. Th.). Beim Verdünnen mit Wasser fallen noch 1,7 g (27 % d. Th.) des ungesättigten Sulfids an, also eine Gesamtausbeute von 69 %.

Die Substanz ist wenig löslich in Äther, gut in höheren Alkoholen, ganz gut in Methanol. Aus Methanol erhält man dicke kurze farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 176 - 177°. Das alkalische Filtrat des Ansatzes gibt beim Ansäuern 3,8 g des abgespaltenen Thioglykolsäuretoluidids.

4,109 mg Subst. 10,741 mg CO₂ 2,024 mg H₂O
4,681 mg Subst. 0,196 ml N₂ bei 23°/735 mm

C₁₈H₁₇O₂NS

Ber.	C	69,43	H	5,50	N	4,50
Gef.		69,71		5,51		4,67

(311,41)

4) B,B-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
propiophenon (LVIII)

16,2 g (0,1 Mol) Methoxymethylen-acetophenon (LVII) werden mit 21,2 g (0,2 Mol) Thioglykolsäuremethylester gemischt und im Wasserbad auf 100° erhitzt.

Beim Zusatz von 2 Tr. konz. Salzsäure gerät die Flüssigkeit fast augenblicklich ins Sieden und es destillieren bei 68 - 72° etwa 3 g Methanol ab. Beim langsamen Anlegen von Vakuum bis 12 mm erhält man noch 2 g nicht umgesetzten Thioglykolsäuremethylester. Zurückbleiben 32 g (93 % d. Th.) dickflüssiges gelbes Öl, das beim Destillieren am Hochvakuum leicht wieder 1 Mol Thioglykolsäuremethylester abspaltet und in das ungesättigte Sulfid LIX übergeht.

Für den folgenden Ringschluß wird die Substanz als Rohprodukt verwendet.

5) 3-Phenyl-thiophen-carbonsäure-2-
methylester (LXXXIX)

34,2 g (0,1 Mol) voranstehendes Rohprodukt LVIII werden mit 100 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung versetzt, wobei unter etwas Erwärmung sofort eine tiefrote Farbe auftritt. Nun wird eine Viertelstunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen fallen glitzernde Kristalle aus. Beim Zusatz von 100 ml Wasser scheidet sich noch eine größere Menge dieser Kristalle in der blutroten Lösung aus.

Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig Methanol erhält man 3,9 g (18 % d. Th.) noch schwach rosa gefärbter, glitzernder Kristalle, die sich leicht in Äther, Methanol und Chloroform, nicht in Wasser lösen.

Aus 80 %igem Methanol erhält man farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 119° .

Wird der Ringschluß unter Verwendung des ungesättigten Sulfids LIX bei Zimmertemperatur mit 2n methanolischer Natriummethylatlösung, 2n methanolischer Kalilauge oder mit trockenem Natriummethylat in Äther durchgeführt, so sind die Ausbeuten nicht viel verschieden von der obigen.

4,253 mg Subst.	10,271 mg CO_2	1,839 mg H_2O			
11,299 mg Subst.	12,030 mg BaSO_4				
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$	Ber.	C 66,02	H 4,62	S 14,69	
(218,27)	Gef.	65,90	4,84	14,62	

6) 3-Phenyl-thiophen-carbonsäure-(2) (XC)

3,3 g (0,015 Mol) 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (LXXXIX) werden mit 10 ml 4 n wässriger Natronlauge eine halbe Stunde am Rückfluß verseift.

Die erkaltete klare Lösung wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die entstandene Säure fällt dabei dick aus und ergibt nach dem Absaugen und Trocknen 2,8 g (91 % d.Th.).

Sie ist leicht löslich in Eisessig, Methanol, Äther, weniger leicht in Wasser. Aus verdünntem Methanol erhält man große farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 205 - 206°.

4,484 mg Subst. 10,641 mg CO₂ 1,640 mg H₂O
10,208 mg Subst. 11,650 mg BaSO₄

C ₁₁ H ₈ O ₂ S	Ber.	C	64,68	H	3,95	S	15,70
(204,25)	Gef.		64,75		4,09		15,67

7) 3-Phenyl-thiophen (CXV)

2 g (0,01 Mol) 3-Phenyl-thiophen-carbonsäure-(2) (XC) werden mit 2 g Kupferpulver (Naturkupfer C) innig verrieben und in der Sublimationsbirne über freier Flamme langsam erhitzt. Dabei sublimiert das 3-Phenylthiophen in einer Ausbeute von 1,1 g (69 % d. Th.) an den wassergekühlten Finger. Zum Schluß wird etwas stärker erhitzt. Beim zweitenmal sublimiert das Phenylthiophen in vollkommen farblosen, leichten Blättchen vom Schmelzp. 91°. In der Literatur ⁵²⁾ ist der Schmelzpunkt mit 91°, 91 - 92° angegeben.

4,250 mg Subst. 11,607 mg CO₂ 1,937 mg H₂O
10,071 mg Subst. 14,560 BaSO₄

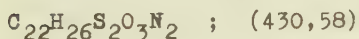
C ₁₀ H ₈ S	Ber.	C	74,95	H	5,03	S	20,01
(160,24)	Gef.		74,57		5,10		19,86

VIII. Reaktionsprodukte des Acetyl-
acetaldehyd-dimethylacetals

1) 1,1-Bis-(p-Methyl-carbanilido-methyl-
mercapto)-butanon-(3) (L)

90,5 g (0,5 Mol) frisch hergestelltes Thioglykolsäure-p-toluidid werden mit 100 ml Benzol und 33 g (0,25 Mol) β -Keto-butyraldehyd-dimethylacetal (XLIV) versetzt. Nun erhitzt man nach Zufügung von 10 Tr. konz. Salzsäure etwa 15 Minuten zum Sieden, wobei ein Teil des bei der Umacetalisierung freiwerdenden Methanols wegsiedet. Es ist dabei alles in Lösung gegangen. Nach etwa 1 Stunde erstarrt die klare Lösung fast ganz. Es wird abgesaugt, der Rückstand in Äther aufgeschlämmt und wieder abgesaugt. Man erhält so 87 g (81 % d. Th.) an gelblichem reinen Produkt, im Filtrat fällt noch eine größere Menge (etwa 8 %) aus. Mit etwas Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt, werden die Kristalle farblos.

Das erhaltene Mercaptal ist schwer löslich in Methanol, Äther, Essigester sowie Petroläther, gut in heißem n-Butanol. Aus n-Butanol erhält man farblose, zu Klumpen vereinigte Nadelchen vom Schmelzpunkt 160° .



4,430 mg Subst. 9,934 mg CO_2 2,355 mg H_2O
9,885 mg Subst. 10,660 mg BaSO_4
5,649 mg Subst. 0,315 ml N_2 bei $19^{\circ}/740$ mm

Ber.	C	61,36	H	6,08	S	14,89	N	6,50
Gef.		61,19		5,95		14,81		6,35

2) 1,1-Bis-(p-Chlor-carbanilido-methyl-
mercapto)-butanon-(3) (II)

60,3 g (0,3 Mol) frisch hergestelltes Thioglykolsäure-p-chloranilid werden mit 19,8 g (0,15 Mol) β -Keto-butyraldehyd-dimethylacetal (XLIV) und 50 ml Benzol versetzt. Nach der Zugabe von 5 Tr. konz. Salzsäure wird eine Viertelstunde zum Sieden erhitzt, wobei sich alles unter Rotfärbung löst. Bei der Abkühlung erstarrt die ganze Lösung. Es wird mit 100 ml Äther aufgeschlämmt und abgesaugt, wobei der Rückstand fast weiß wird. Im Filtrat fällt noch eine größere Menge an Kristallen aus. Die Ausbeute an trockenem, fast weißen Mercaptal beträgt 55 g (78 % d. Th.).

Das Produkt ist wenig löslich in Methanol, Äther sowie Benzol, gut in n-Butanol. Aus n-Butanol erhält man büschelförmig vereinigte Nadelchen vom Schmelzp. 178° .

$C_{20}H_{20}O_3N_2S_2Cl_2$; (471,42)

4,469 mg Subst. 8,330 mg CO_2 1,707 mg H_2O
10,197 mg Subst. 10,000 mg $BaSO_4$
5,379 mg Subst. 0,272 ml N_2 bei $20^{\circ}/735$ mm

Ber.	C	50,95	H	4,28	S	13,60	N	5,94
Gef.		50,87		4,27		13,48		5,70

3) 1,1-Bis-(p-Methoxy-carbanilido-methyl-
mercapto)-butanon-(3) (LI)

39,4 g (0,2 Mol) frisch bereitetes Thioglykolsäure-p-anisidid werden mit 13,2 g (0,1 Mol) Acetyl-acetaldehyddimethylacetal (XLIV), 40 ml Methanol und 5 Tr. konz. Salzsäure versetzt. Durch kurzes Erhitzen löst

sich alles und die Lösung färbt sich eigelb.

Nach einiger Zeit entsteht ein dicker gelber Niederschlag, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wird.

Die Ausbeute beträgt 44 g (95 % d. Th.).

Die Kristalle lösen sich schlecht in Benzol, Methanol und Äther, gut in heißem n-Butanol.

Aus n-Butanol erhält man farblose, grobe Kristallbrocken, zuweilen kleine Nadeln vom Schmp. 144°.

4,216 mg Subst. 8,910 mg CO₂ 2,170 mg H₂O

4,091 mg Subst. 0,219 ml N₂ bei 19°/741 mm

C ₂₂ H ₂₆ O ₅ N ₂ S ₂	Ber.	C	57,12	H	5,67	N	6,05
(462,58)	Gef.		57,67		5,76		5,93

4) 1,1-Bis-(p-Äthoxy-carbanilido-methyl-mercapto)-butanon-(3) (LII)

105,5 g (0,5 Mol) frisch bereitetes Thioglykolsäure-p-phenetidid werden mit 100 ml Benzol, 33 g (0,25 Mol) des Acetals XLIV und 10 Tr. konz. Salzsäure versetzt. Nun wird etwa 15 Min. lang zum Sieden erhitzt, wobei ein Teil des freiwerdenden Methanols mit etwas Benzol wegsiedet und eine vollkommen klare, orangerote Lösung entsteht. Nach etwa 2-stündigem Stehen ist alles gelartig erstarrt. Durch Zusatz von 250 ml Äther wird der Niederschlag flockig und läßt sich ohne weiteres absaugen und nachwaschen.

Die Ausbeute an dem so gereinigten Produkt ist 100 g (82 % d. Th.).

Das hellgelbe Mercaptal ist unlöslich in Wasser, schlechtlöslich in Äther und Benzol, gut in heißem Methanol und in n-Butanol.

Aus Methanol erhält man farblose Nadelchen, zu Klumpen vereinigt, vom Schmp. 143°.

$C_{24}H_{30}O_5N_2S_2$; (490,63)

4,161 mg Subst.	8,981 mg CO_2	2,258 mg H_2O
9,883 mg Subst.	9,500 mg $BaSO_4$	
6,442 mg Subst.	0,335 ml N_2 bei $21^\circ/735$ mm	

Ber.	C	58,75	H	6,16	S	13,07	N	5,71
Gef.		58,90		6,07		13,20		5,84

5) [(p-Äthoxy-carbanilido-methylmercapto)-methylen]-aceton (LIII)

9,8 g (0,02 Mol) obigen Mercaptals LII werden mit 50 ml Methanol und 30 ml 2n methanolischer KOH versetzt und kurze Zeit erhitzt. Unter Orangefärbung des Methanols gehen die Kristalle in Lösung.

Bei der Abkühlung fällt das Reaktionsprodukt zum Teil aus. Durch langsames Verdünnen mit Eiswasser wird die Fällung quantitativer. Man erhält so nach dem Absaugen und Trocknen 4,1 g (73 % d. Th.) des ungesättigten Sulfids. Es ist wenig löslich in Äther und Wasser, mäßig in Alkoholen.

Aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 159° .

4,338 mg Subst.	9,587 mg CO_2	2,278 mg H_2O	
$C_{14}H_{17}O_3NS$	Ber.	C 60,19	H 6,13
(279,35)	Gef.	60,45	5,89

6) 1,1-Bis-(Phenylmercapto)-butanon-(3) (LIV)

13,2 g (0,1 Mol) des Acetals XLIV werden mit 22 g (0,2 Mol) Thiophenol versetzt und im Wasserbad erhitzt. Nun werden 2 Tr. konz. Salzsäure zugefügt, wodurch die

Mischung ins Sieden gerät und etwa 6 ml Methanol abdestillieren. Durch Anlegen von mäßigem Vakuum wird der Rest Methanol abgesaugt.

Es hinterbleiben 29 g eines dicken, orangeroten Öles. An der Ölpumpe erhält man unter etwas Zersetzung etwa 3 g hellgelbe Flüssigkeit bei 130 - 140°/0,2 mm (ungesättigtes Sulfid) und schließlich konstant bei 177 - 178°/0,2 mm 20,5 g (71 % d. Th.) des gewünschten Hauptprodukts. Bei der wiederholten Fraktionierung siedet dieses bei 162°/0,05 mm als hellgelbes, dickes Öl.

	3,452 mg Subst.	8,452 mg CO ₂	1,751 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₁₆ OS ₂	Ber.	C 66,59	H 5,59
(288,42)	Gef.	66,82	5,68

7) 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
butanon-(3) (XLV)

66 g (0,5 Mol) des Acetals XLIV werden mit 106 g (1 Mol) Thioglykolsäuremethylester gemischt und am Wasserbad auf 100° erhitzt.

Bei Zusatz von 2 Tr. konz. Salzsäure beginnt der Kolbeninhalt nach wenigen Minuten zu sieden und es destillieren innerhalb von einer 3/4 Std. 23 g Methanol ab.

Mit mäßigem Vakuum (bis 150 mm) erhält man noch etwa 7 g Methanol. Schließlich gehen bis 100°/12 mm noch etwa 2 g Thioglykolsäuremethylester über.

Zurück bleiben 137 g (theoretisch 140 g) orangefarbenes, dickes Öl, also eine Rohausbeute von 98 % d. Th..

Mit DNP-Lösung erhält man aus dem Rohprodukt eine rote, ölige Substanz, die nicht kristallin wird.

Bei der Destillation am Hochvakuum zersetzt sich das Mercaptal unter dauernder Rauchentwicklung und Abspaltung von Thioglykolsäuremethylester zum größten Teil.

Man erhält dabei das ungesättigte Sulfid XLVI bei 100 - 140°/0,6 mm und schließlich noch wenig Mercaptal XLV bei etwa 185°/0,6 mm.

Für den anschließenden Ringschluß zum Thiophen-derivat wird das Mercaptal als Rohprodukt verwendet.

8) [(Carbomethoxy-methylmercapto)-
methylen]-aceton (XLVI)

Bei der Destillation obigen Mercaptals XLV wird, wie angegeben, der ungesättigte Thioäther XLVI von 100-140°/0,6 mm im Gemisch mit abgespaltenem Thioglykolsäuremethylester erhalten. Der ungesättigte Thioäther siedet bei 116 - 118°/0,1 mm.

2,4-Dinitrophenylhydrazon:

Mit DNP-Lösung erhält man daraus sofort einen tief-roten Niederschlag. Die Kristalle sind gut löslich in Aceton, Methylenchlorid und Essigester, mäßig in Methanol. Aus Methanol erhält man lange rote Nadeln vom Schmelzpunkt 134°.

3,925 mg Subst. 6,351 mg CO₂ 1,390 mg H₂O
10,045 mg Subst. 6,550 mg BaSO₄

C ₁₃ H ₁₅ O ₆ N ₄ S	Ber.	C	43,94	H	4,25	S	9,02
(355,35)	Gef.		44,16		3,96		8,96

9) 1,1-Bis-(Carbäthoxy-methylmercapto)-
butanon-(3) (XLVII)

66 g (0,5 Mol) des Acetals XLIV werden mit 120 g (1 Mol) Thioglykolsäureäthylester gemischt und im Wasserbad auf 100° erhitzt. Bei Zusatz von 2 Tr. konz. Salzsäure gerät die Flüssigkeit schnell ins Sieden und

es destillieren innerhalb einer Stunde etwa 21 g Methanol ab. Der Rest wird am Wasserstrahlvakuum herausgeholt.

Es bleiben so 151 g (98 % d. Th.) hellgelbes, dickes Öl zurück, das sich bei der Destillation zersetzt. Für den Ringschluß zum Thiophenderivat wird es als Rohprodukt verwendet.

10) [(Carbäthoxy-methylmercapto)-
methylen]-aceton (XLVIII)

Bei der Destillation des oben erhaltenen Roh-Mercaptals XLVII geht unter Zersetzung der ungesättigte Thioäther XLVIII bei 120 - 140°/0,4 mm im Gemisch mit Thioglykolsäureäthylester über. Der Thioäther siedet etwa bei 120 - 123°/0,1 mm.

2,4-Dinitrophenylhydrazon:

Mit DNP-Lösung entsteht sofort ein dunkelroter Niederschlag. Aus Äthanol kristallisiert das 2,4-Dinitrophenylhydrazon in Form tiefroter Nadelchen vom Schmp. 121°. Sie sind leicht löslich in Aceton, Chloroform und Essigester, mäßig in Äthanol.

4,041 mg Subst.	6,699 mg CO ₂	1,439 mg H ₂ O
3,550 mg Subst.	0,483 ml N ₂	bei 20°/727 mm
C ₁₄ H ₁₇ O ₆ N ₄ S	Ber.	C 45,52 H 4,64 N 15,17
(369,37)	Gef.	45,24 3,99 15,16

11) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XCI)

a) Mit Natriummethylatlösung in der Hitze:

56 g (0,2 Mol) rohes Mercaptal XLV werden mit 50 ml Methanol gemischt und zu 200 ml einer frisch bereiteten

2n methanolischen Natriummethylatlösung gegossen. Die Temperatur erhöht sich sofort von 20 auf 32° unter Orangefärbung.

Nun wird 15 Min. am Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung rotbraun färbt. Nach der Abkühlung scheidet sich etwas Natriumsalz des abgespaltenen Thioglykolsäuremethylesters ab.

Die Lösung wird mit etwa 1 Liter Wasser versetzt, angesäuert und das orangefarbene Öl mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Lösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterbleiben 35 g leichtflüssiger Rückstand.

Bei der Destillation am Hochvakuum erhält man zuerst bei 35°/0,5 mm 8 g Thioglykolsäureester und schließlich bei 47 - 70°/0,1 mm 15,3 g (49 % d. Th.) 3-Methylthiophencarbonsäure-2-methylester als farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit. Zurück bleiben 7 g Harz.

Bei der Fraktionierung am Wasserstrahlvakuum siedet der Ester bei 101°/14 mm, an der Ölpumpe bei 48°/0,1 mm. In der Literatur ⁴⁷⁾ ist der Siedepunkt 216 - 217° angegeben.

b) Mit trockenem Natriummethylat in Äther:

56 g (0,2 Mol) Roh-Mercaptal XLV werden mit 50 ml abs. Äther gemischt und innerhalb einer Stunde unter Rühren und Eiskühlung zu einer Aufschlammung von 22 g (0,4 Mol) frisch vorbereitetem trockenem Natriummethylat in 200 ml abs. Äther getropft. Der Niederschlag färbt sich dabei gelbbraun. Nun wird noch eine Stunde bei Eiskühlung gerührt und eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Den Kolbeninhalt versetzt man anschließend mit Wasser und verd. Salzsäure, wobei alles gelöst wird und die gelbbraune Farbe in den Äther geht. Nach dem Waschen und Trocknen wird das Lösungsmittel abdestilliert, wobei 43 g orangegelbes Öl zurückbleiben.

Am Wasserstrahlvakuum erhält man bei 50 - 60° 11 g Thioglykolsäuremethylester. An der Ölpumpe destilliert dann der 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester bei 50 - 70°/0,1 mm in einer Ausbeute von 14,4 g (46 % d. Th.) als hellgelbe Flüssigkeit.

Bei der weiteren Fraktionierung siedet der Ester bei 47 - 48°/0,1 mm .

Bei 110 - 140°/0,2 mm erhält man unter Rauchentwicklung noch 4 g rotes Öl, das ungesättigte Sulfid XLVI, während 9 g Harz zurückbleiben.

Wird nach der Reaktion die Ätherlösung aus dem Kolben vom Salz abgegossen, mit Bikarbonatlösung gewaschen und das Lösungsmittel nach der Trocknung mit Na_2SO_4 abdestilliert, so besteht die zurückbleibende Flüssigkeit aus fast reinem 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester, allerdings nur in einer Ausbeute von 10,6 g (34 % d.Th.), der Rest wird vor allem vom Natriumsalz des Thioglykolsäuremethylesters mechanisch festgehalten. Wird dieses Salz im Kolben mit Wasser gelöst und mit Äther ausgezogen, so erhält man beim Destillieren 11 g Thioglykolsäuremethylester sowie noch 3,4 g (11 % d. Th.) Ringprodukt. Die Gesamtausbeute ist damit 45 % d. Th.. Es bleibt wenig Harz zurück.

Die alkalische Lösung zusammen mit dem Bikarbonatauszug ergibt beim Ansäuern noch 12 g ätherlösliches braunes, dickes Öl, das beim Destillieren im wesentlichen als Harz zurückbleibt.

Die Verharzungsprodukte sind also alkalilöslich und können so herausgeholt werden.

c) Mit methanolischer Kalilauge:

Durch Zutropfen der Mercaptallösung zu 2n methanolischer Kalilauge unter Rühren und Eiskühlung und anschließend eintägiges Stehenlassen bei Zimmertempera-

tur geht der Ringschluß nur mit einer Ausbeute bis zu 10 % d. Th..

	4,548 mg Subst.	8,979 mg CO ₂	2,173 mg H ₂ O
	9,625 mg Subst.	15,870 mg BaSO ₄	
C ₇ H ₈ O ₂ S	Ber.	C 53,82	H 5,16
(156,20)	Gef.	53,88	5,35
			S 20,53
			20,16

12) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester (XCII)

61,6 g (0,2 Mol) Rohprodukt des 1,1-Bis-(Carbäthoxy-methylmercapto)-butanon-(3) (XLVII) werden, wie beim Methylester XCI in VIII, 11a beschrieben, mit Natriumäthylat in der Hitze cyclisiert.

Der 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester wird dabei in einer Ausbeute von 15,3 g (45 % d. Th.) bei 55 - 70°/0,2 mm erhalten. Der Ester siedet am Wasserstrahlvakuum bei 108 - 109°/14 mm.

	4,715 mg Subst.	9,673 mg CO ₂	2,460 mg H ₂ O
C ₈ H ₁₀ O ₂ S	Ber.	C 56,44	H 5,92
(170,23)	Gef.	55,99	5,84

13) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) (XCIII)

15,6 g (0,1 Mol) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XCI) werden mit 100 ml 4n wässriger Natronlauge 1 Std. am Rückfluß erhitzt, wobei das Öl vollkommen in Lösung geht. Die hellbraune Lösung wird nach dem Erkalten mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei eine dicke weiße Fällung entsteht. Nach dem Absaugen und Trocknen ergibt sich eine Ausbeute von 13,4 g (94 % d.Th.).

Die 3-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) ist leicht löslich in Äther, Methylenchlorid und Methanol, mäßig in Wasser. Aus Wasser erhält man farblose, lange Nadelchen vom Schmp. 144 - 145°.

In der Literatur ⁴⁸⁾ ist der Schmelzpunkt mit 143°, 144°, 148° angegeben.

	3,801 mg Subst.	7,061 mg CO ₂	1,461 mg H ₂ O		
	9,675 mg Subst.	15,870 mg BaSO ₄			
C ₆ H ₆ O ₂ S	Ber.	C 50,68	H 4,25	S 22,55	
(142,17)	Gef.	50,70	4,30	22,52	

14) 3-Methyl-thiophen (CXVI)

10,6 g (0,075 Mol) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-(2) (XCIII) werden mit 10 g Kupferpulver (Naturkupfer C) gut verrieben und in der Destillationsapparatur über freier, fächernder Flamme erhitzt.

Im Laufe von 1/2 Std. destillieren 6,4 g (87 % d. Th.) farblose Flüssigkeit über. Bei zu schnellem Arbeiten sublimiert etwas Ausgangssäure mit weg.

Das 3-Methyl-thiophen siedet bei Normaldruck bei 114°. Es ist eine farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit von benzolischem Geruch.

In der Literatur ⁵³⁾ ist der Siedepunkt mit 114°, 115° angegeben.

	4,461 mg Subst.	10,052 mg CO ₂	2,525 mg H ₂ O
	10,294 mg Subst.	24,000 mg BaSO ₄	
C ₅ H ₆ S	Ber.	C 61,18	H 6,16
(98,16)	Gef.	61,49	6,33
			S 32,66
			32,03

IX. Reaktionsprodukte des Isovaleryl-
acetaldehyd-dimethylacetals

1) 1,1-Bis-(Carbomethoxy-methylmercapto)-
5-methyl-hexanon-(3) (LVI)

17,4 g (0,1 Mol) Isovaleryl-acetaldehyd-dimethyl-acetal (LV) werden mit 21,2 g (0,2 Mol) Thioglykolsäuremethylester vermischt und im siedenden Wasserbad erhitzt. Bei Zusatz von 2 Tr. konz. Salzsäure gerät die ganze Flüssigkeit bald ins Sieden und es destilliert freiwerdender Methylalkohol bei 65 - 70° ab (ca. 4 g). Beim Nachlassen des Siedens wird mäßiges Vakuum angelegt und so der Rest Methanol herausgeholt (1,5 g). Schließlich wird noch kurze Zeit unter vollem Wasserstrahlvakuum erhitzt.

Zurück bleiben 32 g (99 % d. Th.) dickes, fast farbloses Öl, das sich beim Destillationsversuch zersetzt. Für den folgenden Ringschluß wird es als Rohprodukt verarbeitet.

2) 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-
2-methylester (XCIV)

a) Mit Methylatlösung in der Hitze:

32 g (0,1 Mol) des vorstehend erhaltenen Mercaptals LVI werden mit 20 ml Methanol gemischt und zu 100 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung gegossen. Dabei erhöht sich die Temperatur sofort von 20 auf 38° unter gleichzeitiger schwacher Orangefärbung der Lösung. Nun wird für 15 Min. zu gelindem Sieden

erhitzt. Bei der Abkühlung fällt das Natriumsalz des abgespaltenen Thioglykolsäureesters gel-artig aus. Nach 1 Std. wird mit Eiswasser und verd. Salzsäure versetzt und das ausgefallene Öl mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 21,7 g klare rot-orangefarbene Flüssigkeit zurück.

Am Wasserstrahlvakuum erhält man zuerst bis zu 100° 5 g Thioglykolsäureester und schließlich am Hochvakuum den 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-2-methylester bei 78 - 82°/0,05 mm in einer Ausbeute von 12,1 g (61 % d. Th.) als gelbliche Flüssigkeit.

Bei weiterer Fraktionierung siedet der nun farblose Ester bei 79°/0,05 mm.

b) Mit trockenem Natriummethylat in Äther:

Zu einer Aufschlammung von 11 g (0,2 Mol) Natriummethylat in 100 ml abs. Äther wird unter Eiskühlung die Lösung von 32 g (0,1 Mol) Mercaptal LVI unter Rühren innerhalb einer halben Stunde zugetropft.

Dann wird bei Zimmertemperatur noch 3 Std. gerührt und anschließend mit Wasser und verdünnter Salzsäure versetzt. Beim Destillieren der mit Natriumsulfat getrockneten Ätherschicht erhält man 9,3 g (47 % d. Th.) des 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-2-methylesters vom Sdp. 78 - 83°/0,1 mm.

4,870 mg Subst.	10,785 mg CO ₂	3,060 mg H ₂ O
9,979 mg Subst.	11,470 mg BaSO ₄	

C ₁₀ H ₁₄ O ₂ S	Ber.	C	60,57	H	7,11	S	16,16
(198,29)	Gef.		60,44		7,03		15,79

3) 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-(2) (XCV)

9,9 g (0,05 Mol) des oben erhaltenen 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-2-methylesters (XCIV) werden mit 50 ml 4n wässriger Natronlauge am Rückfluß verseift. Nach 1/2 Std. hat sich das Öl gelöst. Die hellbraune, klare Flüssigkeit wird abgekühlt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die ausfallende gelbliche Säure wird abgesaugt, getrocknet und ergibt eine Ausbeute von 8 g (87 % d. Th.).

Die Säure ist leichtlöslich in Methanol, Aceton, Äther und Methylenchlorid. Aus Wasser mit wenig Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 84°.

	5,237 mg Subst.	11,250 mg CO ₂	3,170 mg H ₂ O		
	10,813 mg Subst.	13,740 mg BaSO ₄			
C ₉ H ₁₂ O ₂ S	Ber.	C 58,68	H 6,56	S 17,40	
(184,26)	Gef.	58,61	6,77	17,46	

4) 3-Isobutyl-thiophen (CXVII)

4 g (0,0217 Mol) 3-Isobutyl-thiophencarbonsäure-(2) (XCV) werden mit 4 g Kupferpulver (Naturkupfer C) gut vermischt und im Destillationskolben mit kurzem Ansatz über freier, fächernder Flamme erhitzt.

Unter etwas Rauchentwicklung decarboxyliert die Substanz und es destillieren 2,4 g hellgelbe, leichtbewegliche Flüssigkeit über (79 % d. Th.). Im Wasserstrahlvakuum siedet die wasserklare, benzolisch riechende Flüssigkeit bei 61°/12 mm, unter Normaldruck bei 174 - 175°.

	4,016 mg Subst.	10,170 mg CO ₂	3,110 mg H ₂ O
	7,933 mg Subst.	12,960 mg BaSO ₄	
C ₈ H ₁₂ S	Ber.	C 68,51	H 8,63
(140,25)	Gef.	69,07	8,67
			S 22,87
			22,43

X. Reaktionsprodukte des Äthoxy-
methylen-acetylacetons

1) 1,1-Bis-[(p-Methyl)-carbanilido-methyl-
mercapto]-2-acetyl-butanon-(3) (LXVI)

15,6 g (0,1 Mol) Äthoxymethylenacetylaceton (LXII) werden zu 36,2 g (0,2 Mol) frisch vorbereitetem Thioglykolsäuretoluidid gefügt und unter Zusatz von 5 Tr. Salzsäure bei 110° zur klaren Lösung geschmolzen. Nach einigen Minuten wird abgekühlt und das hellbraune Harz mit 50 ml Methanol angerieben, wobei nach etwa 1/2 Std. das Reaktionsprodukt kristallin wird. Es wird abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen, wobei das Mercaptal fast farblos wird. Die Ausbeute beträgt 35,8 g (76 % d. Th.). Die Kristalle sind wenig löslich in Äther, ganz gut in Methanol und n-Butanol. Aus Methanol erhält man nadelförmige, farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 114°.

$C_{24}H_{28}O_4N_2S_2$; (472,63)

4,021 mg Subst.	9,030 mg CO ₂	2,239 mg H ₂ O
9,571 mg Subst.	9,420 mg BaSO ₄	
7,895 mg Subst.	0,432 ml N ₂	bei 26°/734 mm

Ber.	C	61,00	H	5,97	S	13,57	N	5,93
Gef.		61,29		6,23		13,51		6,02

2) [(Carboxy-methylmercapto)-methylen]-
acetylaceton (LXV)

15,6 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-acetylaceton (LXII) werden mit 9,2 g (0,1 Mol) frisch destillierter, wasserfreier Thioglykolsäure gemischt, wobei die Temperatur innerhalb einer Minute von 20 auf 55° ansteigt. Mit 1 Tr. Salzsäure verläuft die Reaktion noch rascher. Nach etwa 1 Std. erstarrt das dicke Öl, beim Anreiben oder Animpfen bereits nach 10 Min..

Die Kristalle werden mit wenig kaltem Benzol verrieben und abgesaugt, wobei man das Produkt fast farblos in einer Ausbeute von 17,6 g (87 % d. Th.) erhält.

Die Säure ist sehr leicht löslich in Wasser und Methanol, mäßig in Benzol und Chloroform, schwer löslich in Petroläther und Äther.

Aus Benzol erhält man verfilzte, farblose Nadeln vom Schmp. 112 - 113°.

4,353 mg Subst. 7,608 mg CO₂ 1,982 mg H₂O
9,064 mg Subst. 10,440 mg BaSO₄

C ₈ H ₁₀ O ₄ S	Ber.	C	47,51	H	4,99	S	15,86
(202,23)	Gef.		47,69		5,10		15,82

3) [(Carbomethoxy-methylmercapto)-
methylen]-acetylaceton (LXIII)

a) Durch Veresterung von obiger Säure LXV:

10,1 g (0,05 Mol) vorstehend erhaltener Säure werden in 20 ml Methanol und 7 ml Wasser gelöst und durch Zusatz von 1 ml konz. Schwefelsäure verestert.

Nach eintägigem Stehen wird unter Verwendung von Methylenchlorid aufgearbeitet. Der Ester wird hier in 85 %iger

Ausbeute erhalten.

Einfacher und bequemer erhält man ihn jedoch direkt :

b) Aus Äthoxymethylen-acetylaceton mit

Thioglykolsäuremethylester :

15,6 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-acetylaceton (LXII) werden mit 10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester vermischt. Dabei tritt innerhalb von etwa 5 Min. eine Temperaturerhöhung von 25 auf 60° ein.

Nun wird am Wasserbad in der Destillationsapparatur erhitzt, wobei die Flüssigkeit ins Sieden gerät und der freigesetzte Äthylalkohol abzudestillieren beginnt.

Durch schwaches Vakuum wird die Destillation schließlich noch etwas erleichtert und man erhält 4,1 g Äthanol (theor. 4,6 g).

Rascher verläuft die ganze Reaktion, wenn man beim Erhitzen 1 Tr. konz. Salzsäure zufügt.

Das nun hellbraune dickflüssige Öl wird am Hochvakuum destilliert, wobei es konstant bei 159°/0,2 mm bzw. 141°/0,01 mm als hellgelbes dickes Öl übergeht, das sich in der Vorlage etwas trübt und nach einiger Zeit beim Anreiben unter Freiwerden einer beträchtlichen Kristallisationswärme erstarrt.

Die Ausbeute beträgt 19,7 g (91 % d. Th.).

Die Substanz ist wenig löslich in kaltem Wasser und Gasolin, besser in heißem Wasser und Äther, gut in Benzol, Chloroform und Methanol.

Aus wenig Methanol umkristallisiert, werden grobe farblose Nadeln erhalten, die bei 71° schmelzen.

Die Substanz gibt im Gegensatz zum Ausgangsprodukt keine Eisenchloridreaktion mehr.

4,330 mg Subst.	7,959 mg CO ₂	2,218 mg H ₂ O
9,068 mg Subst.	9,750 mg BaSO ₄	

C ₉ H ₁₂ O ₄ S	Ber.	C	50,00	H	5,60	S	14,84
(216,25)	Gef.		50,16		5,73		14,76

4) Bis-2,4-Dinitrophenylhydrazon

Etwa 0,2 g des ungesättigten Sulfids LXIII werden in wenig Methanol gelöst und mit 20 ml DNP-Lösung versetzt. Nach einiger Zeit entsteht ein rotes Öl, das bald fest wird. Das entstandene Bis-2,4-Dinitrophenylhydrazon ist unlöslich in Essigester, schwerlöslich in Butylacetat und n-Butanol.

Aus n-Butanol erhält man kleine ziegelrote Nadelchen vom Schmp. 210 - 213°.

	4,452 mg Subst.	10,890 mg CO ₂	2,764 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀ N ₈ S	Ber.	C 43,71	H 3,48
(576,52)	Gef.	43,96	3,62

5) [(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]-acetylaceton (LXIV)

15,6 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-acetylaceton (LXII) werden mit 12 g (0,1 Mol) Thioglykolsäureäthylester vermischt. Innerhalb von etwa 5 Min. erhöht sich dabei die Temperatur von 25 auf etwa 50°.

Nun wird am Wasserbad in der Destillationsapparatur erhitzt, wobei nach kurzer Zeit die Flüssigkeit zum Sieden kommt und Äthanol abdestilliert. Durch schwaches Vakuum wird der Alkohol vollends entfernt und man erhält davon 4 g (theoretisch 4,6 g).

Rascher erfolgt der ganze Umsatz bei der Zugabe von 1 Tr. conc. Salzsäure zur Mischung.

Am Hochvakuum siedet die Substanz nach wenig Vorlauf konstant bei 151°/0,1 mm als gelbliches, dickes Öl, das beim Anreiben bald erstarrt.

Die Ausbeute beträgt 18,8 g (82 % d. Th.).

Das Produkt ist wenig löslich in kaltem Wasser und Gaso-

lin, sehr gut in Benzol, Äther, Chloroform und Äthanol. Aus wenig Äthanol werden farblose Blättchen erhalten, die bei 43° schmelzen.

4,190 mg Subst.	8,041 mg CO ₂	2,242 mg H ₂ O
9,854 mg Subst.	10,070 mg BaSO ₄	
C ₁₀ H ₁₄ O ₄ S	Ber.	C 52,17 H 6,13 S 14,03
(230,18)	Gef.	52,37 5,99 13,93

6) 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester (XCVII)

11,5 g (0,05 Mol) des oben erhaltenen ungesättigten Sulfids LXIV werden in 30 ml abs. Äther heiß gelöst und zu einer Aufschlämmung von 3,5 g trockenem Natriumäthylat in 50 ml abs. Äther unter Rühren zugefügt. Es tritt Erwärmung ein und Bräunung der Suspension. Nach 1 1/2 std. Rühren wird von dem rotbraunen Salz abfiltriert, dieses in Wasser fast gelöst und die Lösung mit Äther nochmals ausgezogen.

Nach dem Waschen der gelben Ätherlösungen mit verdünnter Salzsäure und dem Trocknen wird der Äther abgedunstet, wobei 5,1 g (48 % d. Th.) farblose, flaumige Nadeln in guter Reinheit zurückbleiben.

Aus der Alkalilösung wird mit Säure und Äther ein gelbes Öl herausgeholt, das nach Abdampfen des Äthers teilweise zu gelben Kristallen erstarrt: 0,7 g.

Die Gesamtausbeute beträgt 5,8 g (55 % d. Th.).

Aus verdünntem Äthanol werden seidenglänzende, farblose Nadeln erhalten vom Schmp. 89°.

Der Ester ist wenig löslich in kaltem, besser in heißem Wasser, gut in Äther, Äthanol, Chloroform und Benzol.



4,996 mg Subst.	10,350 mg CO ₂	2,570 mg H ₂ O
10,412 mg Subst.	11,380 mg BaSO ₄	
Ber.	C 56,58	H 5,70 S 15,11
Gef.	56,51	5,76 15,02

7) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

190,4 mg oben erhaltenen Äthylesters XCVII werden mit 5 ml Methanol gelöst und mit 10 ml DNP-Lösung versetzt. Der sofort ausfallende orangegelbe Niederschlag wird nach einiger Zeit abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Die Ausbeute beträgt 327,2 mg (92 % d. Th.).

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon ist wenig löslich in Äthanol, besser in Essigester, gut in Chloroform und Butylacetat. Aus Essigester erhält man orangerote, verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 194°.

4,811 mg Subst.	8,620 mg CO ₂	1,780 mg H ₂ O
3,231 mg Subst.	0,412 ml N ₂	bei 20°/737 mm
C ₁₆ H ₁₆ O ₆ N ₄ S	Ber.	C 48,97 H 4,11 N 14,28
(392,39)	Gef.	48,90 4,14 14,41

8) 3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-(2,4) (IC)

3,2 g (0,015 Mol) 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester (XCVII) werden in Anlehnung an eine Vorschrift von H.D. Hartough⁴⁹⁾ mit Natriumhypochlorit-Lösung oxydiert.

Man löst 6,6 g NaOH in 9 ml Wasser und fügt 37 g Eis dazu. Nun werden innerhalb weniger Minuten 5 g Chlor eingeleitet, wobei das Eis eben zum Schmelzen kommt.

Dann erwärmt man auf 55° und fügt das feste Ausgangs-

produkt spatelweise innerhalb von 15 Min. zu der Lösung. Nun wird unter Rühren 1 1/2 Std. auf 85° erhitzt, wobei sich das entstandene Öl vollkommen löst.

Zur Zerstörung überschüssiger Hypochlorit-Lösung werden anschließend 1,5 g Natriumbisulfit in 6 ml Wasser zugesetzt, abgekühlt und filtriert.

Schließlich säuert man mit 6 ml konz. Salzsäure in 100 ml Wasser an, wobei die durch gleichzeitige Verseifung der Estergruppe entstandene Dicarbonsäure als dicker, weißer Niederschlag ausfällt. Nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen ergibt sich eine Ausbeute von 2,05 g (73 % d. Th.).

Die Säure ist gut löslich in Äther, Methanol, Methylenchlorid sowie heißem Eisessig.

Aus Wasser mit Zusatz von etwas Methanol erhält man kleine Vielflächner, die über 230° sublimieren und im Einschmelzrohr bei 306° schmelzen.

4,340 mg Subst.	7,196 mg CO ₂	1,349 mg H ₂ O
9,822 mg Subst.	12,300 mg BaSO ₄	

C ₇ H ₆ O ₄ S	Ber.	C	45,15	H	3,25	S	17,22
(186,19)	Gef.		45,25		3,48		17,20

9) 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (XCVI)

a) Mit trockenem Natriummethylat in Äther:

21,6 g (0,1 Mol) des ungesättigten Sulfids LXIII werden in 50 ml abs. Äther z.T. gelöst und zu einer Aufschlammung von 6 g trockenem technischen ^{+) Natriummethylat (5,4 g = 0,1 Mol) in 70 ml abs. Äther gefügt. Nun wird unter Feuchtigkeitsausschluß 1 1/2 Std. ge-}

^{+) Das techn. Natriummethylat wurde uns freundlicherweise von der Badischen Anilin- u. Soda-Fabrik überlassen.}

rührt, wobei sich der Äther nach etwa 15 Min. etwas erwärmt und die Suspension rotbraun wird.

Nach beendetem Rühren wird von dem nun braunen Niederschlag abfiltriert, dieser mit Wasser gelöst und mit Äther nochmals ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen wäscht man mit verdünnter Säure und dunstet den Äther nach dem Trocknen über Natriumsulfat ab. Es hinterbleiben 10,3 g feste Substanz.

Die braune Alkalilösung ergibt mit Säure ein gelbes Öl, das mit Äther herausgeholt wird und nach dem Abdampfen 6,8 g wiegt. Daraus werden noch 2 g kristalliner Substanz erhalten. Die Gesamtausbeute beträgt damit 12,3 g (62 % d. Th.) oder bezogen auf Äthoxymethylenverbindung 57 % d. Th..

Das Produkt schmilzt bei $69 - 70^{\circ}$ und ist durch wenig Ausgangssubstanz (Schmp. 71°) verunreinigt, die wegen der sehr ähnlichen Löslichkeiten und Schmelzpunkte durch Umkristallisieren schlecht entfernt werden kann.

Beim Destillieren im Sabelkolben jedoch bleiben diese Spuren leicht zurück, da das Ringprodukt etwa 40° tiefer ($108^{\circ}/0,1 \text{ mm}$) siedet als der ungesättigte Thioäther ($149^{\circ}/0,1 \text{ mm}$).

Die Substanz ist wenig löslich in kaltem Wasser, mäßig in heißem Wasser, gut in Methanol, Äther, Benzol und Chloroform.

Aus Methanol erhält man dicke Nadeln vom Schmp. $69,5^{\circ}$.

b) Mit methanolischer Natriummethylatlösung:

21,6 g (0,1 Mol) des ungesättigten Sulfids LXIII werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 60 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung versetzt.

Die nun orange gefärbte Lösung wird 15 Min. zu gelindem Rückfluß erhitzt und nach 2 Stunden aufgearbeitet.

Mit Wasser und verdünnter Salzsäure wird ein Öl ausgefällt, das in Methylenchlorid aufgenommen wird. Nach

dem Trocknen mit Natriumsulfat und dem Abdampfen des Lösungsmittels wird destilliert. Dabei geht der 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylester bei 115 - 122°/0,2 mm in einer Ausbeute von 11,1 g (56 % d. Th.) als hellgelbes Öl über, das beim Anreiben erstarrt.

	4,506 mg Subst.	8,907 mg CO ₂	1,901 mg H ₂ O		
	9,908 mg Subst.	11,560 mg BaSO ₄			
C ₉ H ₁₀ O ₃ S	Ber.	C 54,52	H 5,08	S 16,17	
(198,24)	Gef.	54,32	4,90	16,02	

10) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

434,7 mg (0,0022 Mol) obigen Esters XCVI werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 25 ml DNP-Lösung versetzt, wobei sofort ein dicker orangeroter Niederschlag ausfällt. Dieser wird nach 15 Min. abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Die Ausbeute beträgt 803,2 mg (97 % d. Th.).

Die Kristalle sind fast unlöslich in Methanol, besser in Aceton und Essigester, gut in Chloroform und Butylacetat.

Aus Essigester erhält man orangegelbe Nadeln vom Schmp. 213 - 214°.

	4,249 mg Subst.	7,452 mg CO ₂	1,490 mg H ₂ O		
	2,452 mg Subst.	0,324 ml N ₂	bei 20°/737 mm		
C ₁₅ H ₁₄ O ₆ N ₄ S	Ber.	C 47,61	H 3,73	N 14,81	
(378,38)	Gef.	47,86	3,92	14,90	

11) 3-Methyl-4-acetyl-thiophen-
carbonsäure-(2) (XCVIII)

6 g (0,03 Mol) 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbon-
säure-2-methylester (XCVI) werden mit 10 g KOH in 40 ml
Wasser versetzt und 15 Min. am Rückfluß verseift. Das
schwere Öl ist nun vollständig in Lösung gegangen.
Nach dem Erkalten wird die hellgelbe Lösung filtriert
und mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei ein dicker
weißer Niederschlag entsteht, der nach dem Absaugen und
Trocknen eine Ausbeute von 5,5 g (99 % d. Th.) ergibt.
Aus Wasser umkristallisiert, werden lange, farblose
Nadeln erhalten, die bei 188 - 189° schmelzen.
Sie sind schwerlöslich in kaltem, besser in heißem Was-
ser, gut in Äther, Alkohol und Chloroform.

			3,951 mg Subst.	7,521 mg CO ₂	1,504 mg H ₂ O
			10,241 mg Subst.	13,070 mg BaSO ₄	
C ₈ H ₈ O ₃ S	Ber.	C	52,16	H	4,38
(184,21)	Gef.		51,96		4,26
		S			17,41
					17,53

12) 3-Methyl-4-acetyl-thiophen (CXVIII)

0,8 g 3-Methyl-4-acetyl-thiophencarbonsäure-(2)
(XCVIII) werden mit 1 g Kupferpulver vermischt und in
einem kleinen, abgewinkelten Reagenzglas über freier,
fächernder Flamme erhitzt. Dabei geht neben wenig sub-
limierender Säure auch etwas 3-Methyl-4-acetyl-thiophen
mit über und sammelt sich in der Vertiefung.
Es hat einen Schmelzpunkt von etwa 52°
und gibt ein

2,4-Dinitrophenylhydrazon

Die aus Essigester erhaltenen roten Blättchen schmel-

zen bei 232 - 235°. Sie sind unlöslich in Methanol, schlechtlöslich in Essigester.

4,170 mg Subst. 7,582 mg CO₂ 1,509 mg H₂O
1,220 mg Subst. 0,192 ml N₂ bei 23°/735 mm

C ₁₃ H ₁₂ O ₄ N ₄ S	Ber.	C	48,74	H	3,78	N	17,49
(320,33)	Gef.		49,61		4,05		17,55

XI. Reaktionsprodukte des Äthoxymethylen-
acetessigsäuremethyl- u. -äthyl-esters

1) α-[(Carboxy-methylmercapto)-methylen]-
acetessigsäuremethylester (LXX)

8,6 g (0,05 Mol) Äthoxymethylenacetessigsäuremethyl-
ester (LXVII) werden mit 4,6 g (0,05 Mol) frisch destil-
lierter, wasserfreier Thioglykolsäure vermischt, wobei
innerhalb von etwa 3 Min. die Temperatur von 20 auf 50°
ansteigt. Zusatz von 1 Tr. Salzsäure ist nicht nötig.
Nach 5 Min. erstarrt die ganze Mischung beim Anreiben.
Nun wird mit wenig Benzol versetzt und abgesaugt. Es
werden so 10,3 g (94 % d. Th.) farblose Kristalle er-
halten. Die Substanz ist leichtlöslich in Methanol und
Chloroform, mäßig in Benzol und heißem Wasser.
Aus Benzol bzw. Wasser erhält man farblose, feine
Nadeln vom Schmp. 131 - 132°.

4,918 mg Substanz 8,100 mg CO₂ 2,110 mg H₂O
9,753 mg Subst. 10,410 mg BaSO₄

C ₈ H ₁₀ O ₅ S	Ber.	C	44,00	H	4,62	S	14,70
(218,23)	Gef.		44,93		4,80		14,65

2) α -[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-
acetessigsäuremethylester (LXVIII)

a) Durch Veresterung vorstehend beschriebener
Säure LXX

8,8 g (0,04 Mol) der Säure LXX werden in 25 ml Methanol und 7 ml Wasser gelöst und durch Zusatz von 1 ml konz. Schwefelsäure verestert.

Nach einem Tag werden die 2 Schichten mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid ausgezogen, die Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels destilliert. Dabei geht der Ester LXVIII als schnell erstarrendes hellgelbes Öl bei 148 - 150°/0,1 mm über.

Die Ausbeute beträgt 7,5 g (81 % d. Th.). Beim Absaugen der erstarrten Masse bleiben 5,1 g Kristalle zurück.

b) Aus der Äthoxymethylenverbindung LXVII
mit Thioglykolsäuremethylester

17,2 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-acetessigsäuremethylester (LXVII) werden mit 10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester vermischt. Im Laufe von 10 Min. steigt nun die Temperatur von 20 auf 30°, bei Zusatz von 1 Tr. konz. Salzsäure erhöht sie sich innerhalb von 3 Minuten auf 55°.

Das nun dicke, hellgelbe Öl erstarrt nach 1/2 Std.. Nach dem Abdestillieren des entstandenen Äthanol (3,8g) wird das wieder erstarrte Produkt abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Es werden so 14,8 g (64 % d.Th.) farblose Substanz erhalten.

Wird der ganze Ansatz ohne Absaugen destilliert, so erhält man nach wenig Vorlauf 20,2 g (87 % d. Th.) hellgelbes, konstant bei 156°/0,2 mm siedendes Öl, das sehr schnell in der Vorlage erstarrt. Durch Absaugen des da-

bei wieder vorhandenen öligen Anteils und Waschen mit wenig Methanol erhält man das feste Isomere mit 61 % und das ölige mit 26 % d. Th..

Das feste Produkt ist wenig löslich in Äther, gut in Benzol, Chloroform und heißem Methanol.

Aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 80°.

4,934 mg Subst.	8,470 mg CO ₂	2,300 mg H ₂ O
9,746 mg Subst.	12,050 mg BaSO ₄	

C ₇ H ₆ O ₄ S	Ber.	C	46,54	H	5,20	S	13,81
(186,19)	Gef.		46,84		5,22		14,22

3) 2,4-Dinitrophenylhydrazon

349,7 mg (0,0015 Mol) des festen Isomeren von LXVIII werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 20 ml DNP-Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit fällt beim Reiben ein gelber Niederschlag aus, der nach 1 Std. abgesaugt und mit Methanol gewaschen wird. Man erhält so 463,2 mg (75 % d. Th.) trockene Substanz.

Die Kristalle sind gut löslich in Chloroform und Essigester, schlecht in Methanol.

Aus Essigester erhält man orangefarbene Nadeln vom Schmelzpunkt 176 - 177°.

C ₁₅ H ₁₆ O ₈ N ₄ S	2,77 mg Subst.	0,332 ml N ₂ bei 20°/735 mm
(412,40)	Ber.	N 13,59
	Gef.	N 13,69

4) 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbon-
säure-2-methylester (C) und
3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-
dimethylester (CI)

a) Aus dem festen Isomeren LXVIII mit trockenem
Natriummethylat in Äther:

11,6 g (0,05 Mol) des festen Isomeren von α -[(Carbo-
methoxy-methylmercapto)-methylen]-acetessigsäuremethyl-
ester (LXVIII) (wenig löslich in Äther) werden mit 3,5 g
trockenem Natriummethylat zusammen in 100 ml abs. Äther
aufgeschlämmt. Dabei färbt sich nach kurzer Zeit der
Niederschlag gelb. Nun wird noch 2 Stunden gerührt, dann
von dem gelben Salz abgesaugt und der Äther nach dem
Waschen eingedunstet. Es hinterbleiben 2,7 g farblose
Kristalle (25 % d. Th.), die sich als 3-Methyl-thiophen-
dicarbonsäure-2,4-dimethylester erweisen.

Sie sind gut löslich in Äther, Methylenchlorid und hei-
ßem Methanol, weniger gut in Wasser.

Aus Methanol erhält man lange, farblose Nadeln vom
Schmelzpunkt 101 - 102°.

4,329 mg Subst.	8,016 mg CO ₂	1,725 mg H ₂ O
10,155 mg Subst.	11,040 mg BaSO ₄	

C ₉ H ₁₀ O ₄ S	Ber.	C	50,45	H	4,71	S	14,96
(214,25)	Gef.		50,53		4,53		14,93

Das oben verbliebene Salz wird in Wasser aufge-
schlämmt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der
farblose Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und ge-
trocknet. Er erweist sich als 3-Hydroxy-4-acetyl-thio-
phencarbonsäure-2-methylester (C).

Ausbeute: 3,6 g (36 % d. Th.).

Die Kristalle sind gut löslich in Aceton, wenig in

Äther, ganz gut in heißem Methanol.

Aus Methanol erhält man farblose Blättchen, die etwas sublimieren und bei 148° schmelzen.

Mit methanolischer Eisenchloridlösung geben sie eine tiefviolette Färbung.

4,751 mg Subst.	8,389 mg CO_2	1,761 mg H_2O			
10,606 mg Subst.	12,160 mg BaSO_4				
$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$	Ber.	C 48,00	H 4,03	S 16,01	
(200,22)	Gef.	48,18	4,15	15,74	

b) Aus dem festen Isomeren LXVIII mit meth. KOH:

11,6 g (0,05 Mol) LXVIII werden mit 50 ml Methanol in der Hitze gelöst. Bei der Abkühlung fällt es zum Teil wieder aus. Nun werden 40 ml 2n methanolischer KOH unter Rühren zugegossen. Nach der Zugabe von etwa 10 ml hat sich bereits der ganze Niederschlag unter Erwärmung und Orangefärbung aufgelöst, der Rest Alkali bewirkt weitere Temperatursteigerung.

Nach wenigen Minuten fällt dick ein gelber Niederschlag aus, der nach $1/2$ Std. abgesaugt wird. Nach dem Aufschlännen dieser Substanz in Wasser wird mit verdünnter Salzsäure daraus der freie 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (C) erzeugt, der abgesaugt und getrocknet wird.

Ausbeute: 3,3 g (33 % d. Th.).

Aus Methanol farblose Blättchen vom Schmp. 148° .

Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt, wobei ein dicker weißer Niederschlag ausfällt, der abgesaugt und getrocknet wird. Die Ausbeute an 3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-dimethylester (CI) beträgt 1,9 g (18 % d. Th.). Das Produkt ist vollkommen ätherlöslich, es ist also kein Salz der Hydroxyverbindung C mehr dabei.

Aus Methanol erhält man lange farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 101° .

c) Aus dem halbfesten Isomerengemisch LXVIII

mit methanolischer KOH:

Werden 11,6 g (0,05 Mol) des halbfesten destillierten Produkts LXVIII ohne Absaugen des öligen Isomeren mit methanolischer KOH - wie voranstehend beschrieben - behandelt, so erhält man nur 1,3 g (13 % d. Th.) an 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (C) und 2,8 g (26 % d. Th.) an 3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-dimethylester (CI).

5) 3-Methylthiophen-dicarbonsäure-(2,4) (IC)

6,4 g (0,03 Mol) 3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-dimethylester (CI) werden mit 30 ml 4n wässriger KOH eine Stunde lang am Rückfluß verseift. Die nun klare hellgelbe Lösung wird nach dem Erkalten mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die dick ausgefallene farblose Säure abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 5,4 g (97 % d. Th.).

Die entstandene 3-Methylthiophen-dicarbonsäure-(2,4) ist gut löslich in Äther, Methanol, Methylenchlorid und heißem Eisessig. Aus Wasser mit Zusatz von wenig Methanol oder aus Eisessig erhält man kleine farblose Kriställchen (Vielflächner), die über 230° sublimieren und im Einschmelzrohr bei 306° schmelzen.

Die Säure ergibt mit der auf Seite 180 (X,8) auf anderem Weg erhaltenen keine Schmelzpunktdepression.

4,338 mg Subst.		7,192 mg CO ₂		1,288 mg H ₂ O	
9,746 mg Subst.		12,050 mg BaSO ₄			
C ₇ H ₆ O ₄ S (186,19)	Ber.	C 45,15	H 3,25	S 17,22	
	Gef.	45,24	3,32	16,98	

6) 3-Methyl-thiophen (CXVI)

4,1 g (0,022 Mol) 3-Methyl-thiophen-dicarbonsäure-(2,4) (IC) werden mit 4 g Kupferpulver (Naturkupfer C) innig verrieben und in der Destillationsapparatur über freier fächernder Flamme erhitzt. Dabei destillieren 1,7 g (78 % d. Th.) des farblosen 3-Methyl-thiophens über. Es siedet unter Atmosphärendruck bei 114° als leichtbewegliche Flüssigkeit von "benzolischem" Geruch. In der Literatur ⁵³⁾ ist der Siedepunkt mit 114° , 115° angegeben.

7) 2,4-Dinitrophenylhydrazon des 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylesters (C)

Etwa 0,2 g 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (C) werden in Methanol in der Wärme gelöst und mit 10 ml DNP-Lösung versetzt. Dabei fällt sofort ein roter Niederschlag aus, der unlöslich ist in Methanol und Essigester, etwas löslich in n-Butanol und Butylacetat.

Aus Butylacetat erhält man orangerote Nadelchen vom Schmelzpunkt $227 - 229^{\circ}$.

4,130 mg Subst.	6,756 mg CO ₂	1,249 mg H ₂ O
2,956 mg Subst.	0,385 ml N ₂	bei $22^{\circ}/731$ mm

C ₁₄ H ₂₁ O ₇ N ₄ S (380,34)	Ber.	C	44,21	H	3,18	N	14,74
	Gef.		44,64		3,38		14,50

8) Benzoylverbindung (CII) des 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylesters

1,0 g (0,005 Mol) 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-methylester (C) werden mit 6 ml trockenem Pyridin und 0,5 ml Benzoylchlorid 5 Minuten gekocht. Nach der Abkühlung wird auf Wasser gegossen und die Flüssigkeit über dem ausgefallenen Öl abdekantiert. Beim Anreiben erstarrt das gelbliche Öl. Die fast farblosen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 1,2 g (79 % d. Th.).

Die Kristalle sind gut löslich in Essigester, Methylenchlorid und Aceton, weniger gut in Methanol. Aus heißem Methanol erhält man grobe farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 124° .

5,032 mg Subst.		10,930 mg CO_2	1,780 mg H_2O
9,738 mg Subst.		7,370 mg BaSO_4	
$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$	Ber.	C 59,20	H 3,98 S 10,54
(304,33)	Gef.	59,28	3,96; 10,39

9) 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Benzoylverbindung CII

Eine Probe der oben erhaltenen Benzoylverbindung CII wird in 5 ml Methanol gelöst und mit 10 ml DNP-Lösung versetzt. Nach etwa einer Minute entsteht ein orangegelber Niederschlag, der abgesaugt und mit Methanol gewaschen wird.

Aus Essigester erhält man das 2,4-Dinitrophenylhydrazon in Form orangefarbener, verfilzter Nadelchen vom Schmelzpunkt $200 - 201^{\circ}$.

Die Kristalle sind gut löslich in Methylenchlorid und

Butylacetat, ganz gut in Essigester und Aceton, wenig in Methanol.

4,266 mg Subst.	8,142 mg CO ₂	1,312 mg H ₂ O		
4,103 mg Subst.	0,432 ml N ₂	bei 23°/731 mm		
C ₂₁ H ₁₆ O ₈ N ₄ S	Ber.	C 52,06	H 3,33	N 11,57
(484,46)	Gef.	52,09	3,44	11,68

10) 3-Methoxy-4-acetyl-thiophencarbon-
säure-2-methylester (CIII)

a) Herstellung der Diazomethanlösung aus Diactin ⁵⁸⁾:

25 ml Äthanol werden zu einer Lösung von 5 g KOH in 7,5 ml Wasser gegeben. Zu dieser Lösung, die in einem Wasserbad auf 60 - 65° erwärmt wird, tropft man 21,4 g (0,1 Mol) Diactin in 125 ml Äther im Laufe von 25 Minuten derart zu, daß die Geschwindigkeit des Zutropfens der Destillationsgeschwindigkeit entspricht. Der wirksame, absteigende Kühler ist mit einem 250 ml Erlenmeyerkolben verbunden, welcher mittels Überleitungsrohr an einem 50 ml Erlenmeyerkolben angeschlossen ist, der ca. 25 ml Äther enthält. Das Einleitungsrohr, das in den zweiten Kolben führt, soll unter der Oberfläche des Äthers liegen. Beide Auffanggefäße werden mit Eiskochsalz sehr gut gekühlt. Wenn die Diactinlösung verbraucht ist, tropft man noch 20 ml Äther in gleicher Weise zu, bis der Äther farblos übergeht. Die vereinigten Lösungen der Vorlagen enthalten ca. 3 g (71,4 % d. Th.) Diazomethan.

b) Umsetzung mit Diazomethan:

1,0 g (0,005 Mol) 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbon-säure-2-methylester (C) werden mit 50 ml abs. Äther übergossen und mit 30 ml obiger Diazomethanlösung versetzt. Es tritt sofort lebhaftes N₂-Entwickeln ein.

Der mit einer Kapillare verschlossene Kolben wird eine Woche stehen gelassen, wobei fast alles in Lösung geht. Nun wird von ganz wenig Rückstand abfiltriert. Beim Eindampfen der Ätherlösung verbleiben 0,9 g hellgelber Kristalle (84 % d. Th.), die gut löslich sind in Äther, Methanol, Aceton, ganz gut in heißem Petroläther. Aus verdünntem Methanol sowie aus Petroläther erhält man farblose, verfilzte Nadelchen vom Schmp. 73°.

	4,911 mg Subst.	9,085 mg CO ₂	2,280 mg H ₂ O		
	8,176 mg Subst.	8,740 mg BaSO ₄			
C ₉ H ₁₀ O ₄ S	Ber.	C 50,45	H 4,70	S 14,96	
(214,25)	Gef.	50,46	5,20	14,68	

11) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von CIII

Eine Probe (etwa 0,2 g) des oben erhaltenen Methyläthers CIII wird in wenig Methanol gelöst und mit 10 ml DNP-Lösung versetzt. Man erhält nach kurzer Zeit einen ziegelroten Niederschlag, der abgesaugt und mit Methanol gewaschen wird. Er ist gut löslich in Aceton, Methylenchlorid und Essigester, wenig in Methanol. Aus Essigester erhält man kleine, ziegelrote Nadelchen vom Schmp. 180 - 181°.

	4,183 mg Subst.	7,060 mg CO ₂	1,428 mg H ₂ O		
C ₁₅ H ₁₄ O ₇ N ₄ S	Ber.	C 45,74	H 3,57		
(394,36)	Gef.	46,06	3,82		

12) α-[(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]-acetessigsäuremethylester (LXIX)

17,2 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-acetessigsäuremethylester (LXVII) werden mit 12 g (0,1 Mol) Thioglykolsäure-

Äthylester vermischt. Mit 1 Tr. konz. Salzsäure steigt die Temperatur schnell von 20 auf etwa 60°.

Das entstandene dicke Öl erstarrt nun in etwa 1 Std. zum großen Teil zu feinen Nadeln. Zur Vervollständigung der Umacetalisierung wird jedoch von vornherein im Wasserstrahlvakuum bis 100° das entstandene Äthanol abgezogen. Es werden so etwa 4 g (theor. 4,6 g) Äthanol erhalten, der Rest geht in die Pumpe.

Nach dem Erstarren wird von vorhandenem Öl abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Es werden so 14 g (57 % d. Th.) farblose Nadeln und 10,5 g gelbes Öl erhalten.

Wird der ganze Ansatz ohne Absaugen destilliert, so erhält man nach wenig Vorlauf ein fast konstant bei 160°/0,3 mm bzw. 144°/0,1 mm siedendes, fast farbloses Öl in einer Ausbeute von 21,6 g (88 % d. Th.). Es hinterbleibt fast kein Rückstand.

Dieses Öl erstarrt in der Vorlage jedoch auch nur teilweise und nach dem Absaugen bleibt etwa dieselbe Menge fester Substanz zurück (14,5 g = 59 % d. Th.) wie oben. Die 7,1 g Öl (29 % d. Th.) erstarren bei erneuter Destillation etwa wieder im selben Verhältnis.

Das feste Isomere ist wenig löslich in Wasser und Petroläther, besser in Methanol und Äther, sehr gut in Benzol, Chloroform sowie heißem Methanol.

Aus Methanol werden verfilzte, farblose Nadelchen erhalten, die bei 71° schmelzen.

4,443 mg Subst.	7,903 mg CO ₂	2,236 mg H ₂ O
9,619 mg Subst.	9,220 mg BaSO ₄	

C ₁₀ H ₁₄ O ₅ S	Ber.	C	48,76	H	5,73	S	13,00
(246,28)	Gef.		48,54		5,63		13,17

13) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von LXIX

262,1 mg (0,0011 Mol) des festen Isomeren von LXIX werden in wenig Methanol gelöst und mit 12 ml DNP-Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit entstehen orangefarbene Kristalle und bald erstarrt alles voluminös.

Nach einigen Stunden wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die Ausbeute beträgt 282,9 mg (62 % d. Th.).

Aus wenig Essigester und etwas Methanol erhält man feine, orangefarbene Nadelchen vom Schmp. 133 - 135°. Sie sind leicht löslich in Essigester, weniger gut in Methanol.

4,124 mg Subst.	6,763 mg CO ₂	1,571 mg H ₂ O
3,074 mg Subst.	0,372 ml N ₂	bei 29°/728 mm

C ₁₆ H ₁₈ O ₈ N ₄ S	Ber.	C	45,06	H	4,26	N	13,14
(426,40)	Gef.		44,56		4,25		13,32

14) 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbon-
säure-2-äthylester (CIV)

5 g (0,02 Mol) des festen Isomeren von LXIX werden mit 4 g KOH in 40 ml Wasser etwa 4 Std. gerührt. Danach wird der Brei angesäuert und abgesaugt, wobei die 3-Hydroxy-verbindung in einer Ausbeute von 1,2 g (28 % d. Th.) anfällt.

Werden die 5 g LXIX mit 4 g KOH und nur 5 ml Wasser versetzt, so löst sich die KOH unter starker Erwärmung und die Mischung färbt sich tiefbraun. Bei Wasserezusatz wird der vorhandene Niederschlag gelb, löst sich jedoch im Wasser wie auch in Methanol nicht. Nach dem Absaugen dieses Kaliumsalzes wird es im Wasser aufgeschlämmt und angesäuert. Die entstehende 3-Hydroxyverbindung wird

abgesaugt und ergibt eine Ausbeute von 1,1 g (26 % d.Th.).

Der 3-Hydroxy-4-acetyl-thiophencarbonsäure-2-äthylester ist wenig löslich in Äther, besser in heißem Äthanol. Aus Äthanol erhält man farblose, kubische Kristalle vom Schmp. 118°.

Die Eisenchloridreaktion ist violett-braun.

3,934 mg Subst.		7,296 mg CO ₂		1,610 mg H ₂ O	
10,420 mg Subst.		11,390 mg BaSO ₄			
C ₉ H ₁₀ O ₄ S	Ber.	C 50,45	H 4,71	S 14,96	
(214,25)	Gef.	50,61	4,58	15,01	

15) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von CIV

Eine Probe oben erhaltener Acetylverbindung CIV wird in etwas Methanol gelöst und mit 10 ml DNP-Lösung versetzt. Es entsteht sofort ein orangegelber Niederschlag, der nach dem Absaugen und Waschen mit Methanol aus Essigester umkristallisiert wird.

Die orangegelben Nadelchen sind gut löslich in Chloroform, Aceton sowie Essigester, wenig in Äthanol.

Der Schmelzpunkt beträgt 213 - 214°.

4,711 mg Subst.		7,944 mg CO ₂		1,529 mg H ₂ O	
3,769 mg Subst.		0,481 ml N ₂		bei 21°/736 mm	
C ₁₅ H ₁₄ O ₇ N ₄ S	Ber.	C 45,68	H 3,58	N 14,21	
(394,36)	Gef.	46,02	3,63	14,30	

16) α-[(Carbäthoxy-methylmercapto)-methylen]-acetessigsäureäthylester (LXXII)

18,6 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-acetessigsäureäthylester (LXXI) werden mit 12 g (0,1 Mol) Thioglykolsäure-

äthylester gemischt, wobei sich innerhalb von 20 Min. die Temperatur von 24 auf 37° erhöht. Wird zu Beginn 1 Tr. konz. Salzsäure zugefügt, so steigt die Temperatur wesentlich rascher und bis etwa 50°.

Nun wird am Wasserbad in der Destillationsapparatur erhitzt, wobei ein Teil des freigewordenen Äthanol abdestilliert. Mit schwachem Vakuum erhält man noch den Rest Äthanol. Insgesamt werden so 4,4 g (theor. 4,6 g) Äthanol erhalten. Zurück bleiben 26 g hellbraunes, dickflüssiges Öl.

Am Hochvakuum erhält man ein konstant bei 148 - 149°/0,1 mm siedendes gelbes Öl in einer Ausbeute von 22,5 g (86 % d. Th.). Bei der wiederholten Fraktionierung wird es farblos erhalten, Sdp. 143°/0,05 mm bzw. 131°/0,01 mm.

4,789 mg Subst.		8,989 mg CO ₂		2,667 mg H ₂ O	
9,569 mg Subst.		8,580 mg BaSO ₄			
C ₁₁ H ₁₆ O ₅ S	Ber.	C 50,75	H 6,20	S 12,32	
(260,31)	Gef.	51,25	6,23	12,32	

17) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von LXXII

Eine Probe (etwa 0,2 g) des oben erhaltenen ungesättigten Sulfide LXXII wird mit 10 ml DNP-Lösung versetzt, wobei nach kurzer Zeit ein dicker gelber Niederschlag entsteht, der bald abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen wird. Die Kristalle sind sehr gut löslich in Essigester, Aceton sowie heißem Äthanol. In Äthanol löst sich die Substanz mit tiefroter Farbe und fällt beim Erkalten in hellgelben Nadeln vom Schmelzpunkt 115° aus.

4,604 mg Subst.		7,871 mg CO ₂		1,849 mg H ₂ O	
3,142 mg Subst.		0,356 ml N ₂		bei 21°/728 mm	
C ₁₇ H ₂₀ O ₈ N ₄ S	Ber.	C 46,36	H 4,58	N 12,73	
(440,43)	Gef.	46,76	4,50	12,60	

XII. Reaktionsprodukte des Äthoxymethylen-
benzoylessigsäureäthylesters

1) α -[(Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen]-
benzoylessigsäureäthylester (LXXIV)

24,8 g (0,1 Mol) Äthoxymethylenbenzoylessigester (LXXIII) werden mit 10,6 g Thioglykolsäuremethylester und 2 Tr. konz. Salzsäure versetzt. Dabei steigt innerhalb von 5 Min. die Temperatur von 21 auf 40°. Nun wird im Wasserbad bis 100° erhitzt, wobei die Mischung siedet und etwas Äthanol abdestilliert. Die Hauptmenge wird bei einem Vakuum von 500 - 400 mm erhalten, insgesamt 3,4 g. Bis 100°/12 mm geht fast nichts mehr über.

Es hinterbleiben 31,2 g dickes, gelbes Öl (30,9 g theor.). Das Öl wird nicht kristallin und zersetzt sich beim Versuch der Destillation am Hochvakuum vollkommen, wobei Benzoylessigester übergeht.

Im nichtdestillierten Ansatz fällt erst nach einiger Zeit mit DNP-Lösung ein gelber Niederschlag aus, der sich aber als 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Benzoylessigsäureäthylesters erweist (Schmp. 163°; das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Hydroxymethylen-benzoylessigesters schmilzt bei 142°).

Für die folgenden Ringschlüsse wird das ungesättigte Sulfid als Rohprodukt verwendet.

2) 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-
dimethylester (CV)

30,9 g (0,1 Mol) vorstehend erhaltenes Rohprodukt

LXXIV werden mit 25 ml Methanol gemischt und zu 100 ml 2n methanolischer KOH gegossen. Dabei erhöht sich die Temperatur von 20 auf 35° und die Lösung färbt sich orange. Nach der Abkühlung fallen dick gelbe Kristalle aus, die nach dem Absaugen und Trocknen eine Ausbeute von 10,5 g (38 % d. Th.) ergeben. Die Kristalle lösen sich bis auf geringe Spuren im Äther. Es ist also fast kein Natriumsalz des 3-Hydroxy-4-benzoyl-thiophencarbonsäure-2-methylesters entstanden.

Beim Verdünnen des Filtrats mit Wasser und Ansäuern mit verdünnter Salzsäure erhält man ein orange gefärbtes Öl, das beim Anreiben mit Methanol zum Teil erstarrt. Die abgesaugten Kristalle werden aus wenig verdünntem Methanol umkristallisiert und man erhält so noch 6,6 g (24 % d. Th.) hellgelber Kristalle, die sich ebenfalls vollkommen als 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-dimethylester (CV) erweisen.

Die Ausbeute an CV ist damit insgesamt 17,1 g (62 % d. Th.). In der methanolischen KOH ist die eine Äthylgruppe vollkommen ungeestert worden.

Die Kristalle sind gut löslich in Äther, Methylenchlorid, Aceton und Methanol, wenig löslich in Wasser. Aus Methanol erhält man grobe, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 99°.

	4,128 mg Subst.	9,135 mg CO ₂	1,560 mg H ₂ O
	11,170 mg Subst.	9,480 mg BaSO ₄	
C ₁₄ H ₁₂ O ₄ S	Ber.	C 60,85	H 4,38
(276,31)	Gef.	60,39	4,23
			S 11,61
			11,65

3) 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2,4) (CVIII)

8,3 g (0,03 Mol) des oben erhaltenen 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-dimethylesters (CV) werden mit 30 ml

4n wässriger KOH zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das gelbliche Öl ist nun vollkommen in Lösung gegangen. Nach der Abkühlung wird mit Wasser verdünnt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man die 3-Phenyl-thiophen-dicarbon-säure-(2,4) in einer Ausbeute von 6,9 g (93 % d. Th.). Die Säure ist leicht löslich in Äther und Methanol, mäßig in Wasser. Aus Wasser erhält man kleine, farblose Nadeln, die bei 263 - 264° schmelzen.

	4,061 mg Subst.	8,603 mg CO ₂	1,240 mg H ₂ O		
	10,565 mg Subst.	10,000 mg BaSO ₄			
C ₁₂ H ₈ O ₄ S	Ber.	C 58,05	H 3,25	S 12,92	
(248,26)	Gef.	57,81	3,42	12,99	

4) 3-Phenylthiophen (CXV)

3 g (0,012 Mol) 3-Phenyl-thiophen-dicarbon-säure-(2,4) (CVIII) werden mit 3 g Kupferpulver (Naturkupfer C) in-nig vermischt und in der Sublimationsbirne über freier Flamme langsam erhitzt. Dabei sublimiert das 3-Phenyl-thiophen ab, verunreinigt durch etwas ebenfalls sublimie-rendes Ausgangsprodukt.

Die Ausbeute beträgt 1,5 g (77 % d. Th.).

Das Sublimationsprodukt wird durch mehrmaliges Sublimie-ren analysenrein erhalten.

Derselbe Effekt wird erreicht durch kurzes Aufkochen mit verdünnter Natronlauge, Absaugen, Trocknen und ein-maliges Sublimieren des Rückstandes.

Der Schmelzpunkt der farblosen Blättchen liegt bei 91°. Mit dem auf anderem Wege (Seite 160) hergestellten Pro-dukt tritt keine Schmelzpunktsdepression ein.

In der Literatur ist der Schmelzpunkt ⁵²⁾ mit 91° bis 92° angegeben.

			4,426 mg Subst.	12,080 mg CO ₂	2,052 mg H ₂ O
			11,597 mg Subst.	16,880 mg BaSO ₄	
C ₈ H ₁₀ S	Ber.	C	74,95	H 5,03	S 20,01
(160,24)	Gef.		74,48	5,19	20,02

5) 3-Hydroxy-4-benzoyl-thiophencarbonsäure-
2-methylester (CVI) und
3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-
2,4-dimethylester (CV)

15,5 g (0,05 Mol) Rohprodukt LXXIV werden mit 25 ml abs. Äther gemischt und unter Rühren zu einer Aufschlämmung von 5,5 g trockenem Natriummethylat in 100 ml Äther innerhalb einer halben Stunde zugetropft. Die Aufschlämmung wird dabei orangerot.

Nach zweistündigem Rühren wird vom gelben Salz abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das Filtrat gibt nach dem Eindampfen ein dickes Öl, das beim Anreiben erstarrt. Man erhält so 4,5 g (33 % d. Th.) des bereits oben beschriebenen 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure-2,4-dimethylesters. Die Äthylgruppe ist auch hier zum großen Teil wieder umgeestert worden (wie auf Seite 200), nur ist hier das Präparat noch nicht schmelzpunktsrein, wie es dort aus der methanolischen Alkalilösung erhalten wird.

Das gelbe, abgesaugte Salz ist in Wasser und Methanol schwer löslich. Es wird mit 20 ml Methanol erhitzt und mit konz. Salzsäure eben angesäuert. Die freie Hydroxyverbindung löst sich in heißem Methanol, während Kochsalz ausfällt. Nach dem Absaugen wird die Methanolösung eingeengt und es kristallisieren 4,5 g (34 % d. Th.) 3-Hydroxy-4-benzoyl-thiophencarbonsäure-2-methylester aus.

Die Kristalle sind gut löslich in Methanol, Methylen-

chlorid und Aceton, ganz gut in Äther, unlöslich in Wasser.

Aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 112°. Die Eisenchloridreaktion ist violettbraun.

			4,185 mg Subst.	9,179 mg CO ₂	1,469 mg H ₂ O	
			9,931 mg Subst.	8,730 mg BaSO ₄		
C ₁₃ H ₁₀ O ₄ S	Ber.	C	59,53	H	3,85	S 12,22
(262,29)	Gef.		59,82		3,93	12,07

6) 2,4-Dinitrophenylhydrazon von CVI

Eine Probe (ca. 0,2 g) oben erhaltener Benzoylverbindung CVI wird mit 10 ml DNP-Lösung versetzt. Nach etwa 10 Min. entsteht beim Anreiben ein orangegelber Niederschlag. Er ist gut löslich in Aceton, Essigester und Methylenchlorid, ganz gut in Methanol. Aus Methanol erhält man orangegelbe Nadelchen vom Schmelzpunkt 208 - 209°.

			4,791 mg Subst.	9,112 mg CO ₂	1,381 mg H ₂ O	
			2,711 mg Subst.	0,304 ml N ₂	bei 21°/728 mm	
C ₁₉ H ₁₄ O ₇ N ₄ S	Ber.	C	51,58	H	3,19	N 12,66
(442,41)	Gef.		51,90		3,23	12,47

7) 3-Phenyl-thiophen-dicarbonsäure- 2,4-diäthylester (CVII) und 3-Hydroxy-4-benzoyl-thiophen- carbonsäure-2-äthylester (CX)

a) Ausgangsprodukt:

12,4 g (0,05 Mol) Äthoxymethylen-benzoylessigester (LXXIII) werden mit 6,0 g (0,05 Mol) Thioglykolsäure-

äthylester und 2 Tr. konz. Salzsäure im Wasserbad erhitzt und das entstandene Äthanol bis $100^{\circ}/12$ mm abdestilliert. Es bleiben 16,1 g (0,05 Mol) α -[(Carbäthoxymethylmercapto)-methylen]-benzoylessigsäureäthylester (LXXV) als dickes, gelbes Öl zurück.

b) Ringschluß:

Die erhaltenen 16,1 g (0,05 Mol) LXXV werden mit 50 ml abs. Äther gemischt und unter Rühren zu einer Aufschlämmung von 7 g trockenem Natriumäthylat in 100 ml abs. Äther innerhalb einer halben Stunde zugetropft. Nach zweistündigem Rühren wird von dem nun roten Salz abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Die Ätherlösung ergibt nach dem Eindampfen ein dickes Öl, das beim Anreiben erstarrt. Man erhält so nach dem Trocknen auf Filterpapier 4,7 g (31 % d. Th.) hellgelbe Nadeln. Die Kristalle sind gut löslich in Äther, Methylenchlorid, Aceton und Äthanol.

Aus wenig Äthanol erhält man den 3-Phenyl-thiophen-dicarbonensäure-2,4-diäthylester (CVII) in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 91° .

3,956 mg Subst.	9,108 mg CO_2	1,849 mg H_2O			
10,472 mg Subst.	8,160 mg BaSO_4				
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$	Ber.	C 63,13	H 5,30	S 10,53	
(304,37)	Gef.	62,83	5,23	10,70	

Das abgesaugte rote Salz wird mit Äthanol erhitzt und mit konz. Salzsäure eben angesäuert, sodaß die freie Hydroxyverbindung entsteht, die im heißen Äthanol löslich ist. Es wird vom ausgefallenen Kochsalz abgesaugt und nach dem Einengen kristallisiert der 3-Hydroxy-4-benzoyl-thiophencarbonensäure-2-äthylester (CX) aus.

Die Ausbeute beträgt 4,6 g (33 % d. Th.).

Die Kristalle sind ganz gut löslich in Äther, Äthanol

und Methylenchlorid, nicht in Wasser.

Aus Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 64° .

5,064 mg Subst.	11,230 mg CO_2	1,890 mg H_2O		
9,518 mg Subst.	8,170 mg BaSO_4			
$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$	Ber.	C 60,85	H 4,38	S 11,61
(276,31)	Gef.	60,50	4,18	11,79

8) 3-Methoxy-4-benzoyl-thiophencarbon-
säure-2-äthylester (CIX)

1 g (0,0036 Mol) obiger Hydroxyverbindung CX wird in 25 ml Äther gelöst und mit 25 ml trockener ätherischer Diazomethanlösung (Herstellung Seite 193) versetzt. Es beginnt sofort eine lebhafte Stickstoffentwicklung. Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man eine Woche lang, mit einer Kapillare verschlossen, stehen.

Nach dem Filtrieren wird nun im Abzug eingedampft und man erhält ca. 0,9 g (etwa 85 % d. Th.) gelbes Öl, das nicht erstarrt.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon, das man mit DNP-Lösung aus dem Öl erhält, ist gut löslich in Aceton, Methylenchlorid und Essigester.

Aus Essigester erhält man zinnoberrote Kriställchen, welche bei $221 - 222^{\circ}$ schmelzen.

4,528 mg Subst.	8,848 mg CO_2	1,627 mg H_2O		
3,774 mg Subst.	0,397 ml N_2	bei $24^{\circ}/728$ mm		
$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_4\text{S}$	Ber.	C 53,61	H 3,86	N 11,91
(470,47)	Gef.	53,33	4,02	11,58

Literaturzusammenstellung

=====

- 1) L. Zeitler, Dissertation Erlangen (1955)
F. Memmel, Dissertation Erlangen (1955)
- 2) P. Schipprak, Dissertation Erlangen (1955)
- 3) H. Fiebelmann u. F. Thoma, Chem. Ber. 89, 1907 (1956)
- 4) Th. Posner, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 4791 (1907)
B.H. Nicolet, J. Amer. chem. Soc. 57, 1098 (1935)
H. Fiebelmann u. P. Schipprak, Chem. Ber. 87,
835 (1954)
- 5) W. Dieckmann, Liebigs Ann. Chem. 317, 51, 93 (1901)
- 6) A.L. Wilds u. R.G. Werth, J. Org. Chem. 17,
1149 (1952)
- 7) P. Friedländer u. St. Kielbasinski,
Ber. deutsch. chem. Ges. 45, 3389 (1912)
- 8) P. Schorigin u. M., Ber. deutsch. chem. Ges. 66,
1435 (1933)
- 9) R.B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 73, 2403 (1951)
- 10) Yuh-Lin Chen u. W.F. Barthel, J. Amer. chem. Soc. 75,
4287 (1953)
- 11) R.H. Ache u. R. Robinson, J. chem. Soc. (London)
1952, 1127
- 12) H. Staudinger, Helv. chim. Acta 4, 3 (1921)
H. Fischer u. H. Höfelmann, Liebigs Ann. Chem. 533,
221 (1938)
- 13) M. Häussermann, Helv. chim. Acta 34, 1211, 2172 (1951)
- 14) A. Lieben, Monatshefte f. Chemie 22, 289 (1901)
- 15) Org. Synth. Coll. Vol. 33, 15 (1953)
- 16) Org. Synth. Coll. Vol. 25, 92 (1945)
- 17) J. Bongartz, Ber. deutsch. chem. Ges. 21, 481 (1888)
- 18) I.J. Rinkes, Recueil Trav. chim. Pays-Bas, 52
(4) 14) 538 (1933)
- 19) C. Paal, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 2253 (1885)
- 20) R.H. Baker, J. Amer. chem. Soc. 72, 393 (1950)

- 21) L. Aronstein, Liebigs Ann. Chem., Suppl. Bd. III, 190
- 22) Beilstein 18, 295
- 23) Beilstein 9, 670 - 672
- 24) L. Claisen u. L. Meyerowitz, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 3275 (1889)
W. Franke u. R. Kraft, Angew. Chem. 67, 395 (1955)
- 25) L. Claisen, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2192 (1887)
- 25) C. Bülow u. W.v. Sicherer, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3891 (1901)
- 26) E. Benary u.M., Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 112 (1926)
- 27) Ch. Barat, J. Indian chem. Soc. 8, 801 (1931),
vgl. Chem. Zbl. 1932 I, 3403
- 28) M.M. Bokadia u. S.S. Deshapande, J. Indian chem. Soc. 29, 409 - 414 (1952)
- 29) O. Diels u. K. Ilberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 158 (1916)
- 30) E. Benary, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 600, 2198 (1926)
- 31) A.H. Tracy u. R.C. Elderfield, J. Org. Chem. 6, 63 (1941)
- 32) E. Benary, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 1573, 2601 (1930)
- 33) R.P. Mariella u. V. Kvinge, J. Amer. chem. Soc. 70, III, 3126 (1948)
- 34) A.H. Tracy u. R.C. Elderfield, J. Org. Chem. 6, 70 (1941)
- 35) R.P. Mariella, J. Amer. chem. Soc. 69, 2670 (1947)
- 36) O. Diels u. K. Alder, Liebigs Ann. Chem. 505, 148 (1933)
- 37) E. Baumann, Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 383 (1895)
F. Kipnis u. J. Ornfelt, J. Amer. chem. Soc. 74, 1068 (1952)
- 38) I.I. Ritter u. M.J. Lover, J. Amer. chem. Soc. 74, 5576 (1952)
- 39) M.L. Wolfram, J. Amer. chem. Soc. 51, 2190 (1929)
- 40) H. Fießelmann u. E. Gründl, (dieses Institut),
unveröffentlicht

- 41) K.v. Auwers, W. Buschmann u. R. Heidenreich,
Liebigs Ann. Chem. 435, 277 (1924)
- 42) H. Fießelmann u. F. Hörndler, Chem. Ber. 87,
906 - 911 (1954)
- 43) W. Franke u. R. Kraft, Angew. Chem. 67, 395 (1955)
- 44) E.E. Royals u. K.C. Brannock, J. Amer. chem. Soc.
75, 2050 (1953)
- 45) L. Claisen, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 2731 (1893),
L. Claisen, Liebigs Ann. Chem. 297, 1 (1897)
- 46) F. Feist, D. Delfs u. B. Langenkamp,
Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 2967 (1926); siehe auch 45
- 47) W. Steinkopf u. W. Hanske, Liebigs Ann. Chem. 532,
236 (1937)
- 48) L. Gattermann, Liebigs Ann. Chem. 244, 58 (1888)
L.E. Levi, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, 656 (1886)
Neuere Lit. siehe 55)
- 49) H.D. Hartough u. L.G. Conley, J. Amer. chem. Soc.
69, 3096 (1947)
Org. Synth., Coll. Vol II, 428 (1943)
- 50) W. Steinkopf, Liebigs Ann. Chem. 403, 11 (1914)
R.B. Baker u. E.E. Reid, J. Amer. chem. Soc. 51,
1566 (1929)
- 51) A.S. Broun u. M.G. Voronkov (russ.), Chem. Abstr.
42, 1591 (1948), 43, 5392 (1949)
- 52) E. Bamberger, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, 366 (1897)
- 53) Beilstein 17, 38
- 54) V.S. Babasinian, J. Amer. chem. Soc. 50, 2748 (1928)
- 55) H.D. Hartough: "Thiophene and Its Derivates", New York
1952; H.D. Hartough, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. 20,
860 (1948)
F.R. Duke u. G.F. Smith, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.
12, 201 (1940)
- 56) Org. Synth., Coll. Vol. 33, 15 (1953)
- 57) Org. Synth., Coll. Vol. 25, 92 (1945)
- 58) Th. J. Boer u. H. J. Baker,
Recueil Trav. chim. Pays-Bas 73, 229 (1954)

L e b e n s l a u f

Am 30. Juli 1928 wurde ich als Sohn des Uhrmachers Karl H a b i c h t und seiner Ehefrau Anna, geb. Kurzka, in Schlaggenwald bei Karlsbad (Sudetenland) geboren. Nach der Übersiedlung nach Tschernoschin, Kreis Mies (Sudetenland), besuchte ich dort 5 Klassen Volksschule und trat 1939 in die Oberschule in Mies ein. Im Januar 1944 wurde ich als Luftwaffenhelfer eingezogen, im August 1944 fiel mein Vater im Osten. Im Januar 1945 mußte ich zum Arbeitsdienst und anschließend im März zur Wehrmacht. Bei der Kapitulation kam ich in russische Gefangenschaft, aus der ich nach einem halben Jahr entlassen wurde.

Im März 1946 wurden wir aus der Heimat vertrieben und kamen nach Eggolsheim, Kr. Forchheim, Oberfr.. Ich trat ins Alte Gymnasium in Bamberg ein, wo ich im Juli 1948 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1948/49 begann ich in Bamberg das Studium der Chemie und kam 1950 nach Erlangen. 1953 legte ich hier das Vordiplom ab und im Juni 1955 unterzog ich mich der Diplomchemiker-Hauptprüfung. Von 1955 bis 1957 war ich während der Ferien (9 Monate) im Forschungslabor der Siemens-Schuckert-Werke, Erlangen beschäftigt. In den folgenden beiden Semestern hatte ich eine Stelle als Hilfsassistent im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen.

